Hommage respectueux
G. Meillère

Dr MEILLÈRE

TITRES

ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

# RECHERCHES

DE

# CHIMIE MÉDICALE ET PHARMACEUTIQUE

PARIS
BONVALOT-JOUVE, ÉDITEUR
15, Rue Racine, 15
1906

# TITRES SCIENTIFIQUES

Interne en pharmacie et lauréat des Hôpitaux de Paris (1881-1885).

Lauréat de l'École de pharmacie : travaux pratiques, médaille d'argent (1881), médaille d'or (1882) ; prix de l'École et prix Lebeault (1882).

Licencié ès sciences physiques (1883).

Préparateur aux travaux chimiques de l'École de pharmacie (1883-1887).

Lauréat de l'Académie de Médecine : Prix Orfila (Toxicologie, 1884) ; médaille d'argent et médaille d'or (Hydrologie : 1900 et 1904).

Pharmacien des Asiles de la Seine (1885).

Pharmacien des Hôpitaux de Paris (1887).

Docteur ès sciences physiques.

Docteur en médecine.

Chef de travaux chimiques à l'Académie de Médecine (1890).

Membre de la Société de Biologie.

Membre de la Société de Pharmacie de Paris.

# CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Nous avons abordé nos études scientifiques au moment où se dessinait l'évolution contemporaine de la pharmacologie vers la substitution des principes immédiats — ou tout au moins des préparations rigoureusement titrées — aux vieilles formules galéniques à teneur et à activité inconstantes. Nous avons donc été naturellement amené à diriger dans cette voie un peu ingrate nos premières recherches de chimie pharmaceutique.

Menant de front nos études médicales et nos recherches d'ordre purement pharmaceutique, nous avons pu nous convaincre que le rôle du pharmacien ne devait plus se confiner dans la pharmacie proprement dite et dans l'urinologie. La bactériologie, la toxicologie, l'hygiène alimentaire — entre autres sciences médicales — constituent autant de domaines dans lesquels le pharmacien, homme de laboratoire, se trouve essentiellement à sa place, grâce à la pratique journalière des sciences exactes qui constituent la base de son instruction. C'est d'ailleurs dans ce sens que nous avons dirigé nos travaux au cours de notre vie hospitalière.

Appelé à la direction du laboratoire de l'Académie de médecine, nous avons eu l'occasion d'étudier toutes les questions se rapportant à l'hydrologie, science dominée de plus en plus, comme la médecine générale, par l'hygiène et les considérations qui en découlent.

L'étude des principes immédiats, la chimie médicale dans ses applications aux essais cliniques, à la toxicologie et à l'hygiène alimentaire, l'hydrologie sous ses différents aspects, ont donc constitué le thème habituel des recherches que nous avons été amené à entreprendre pour exécuter le programme que nous nous étions tracé, programme qui définit à nos yeux le rôle scientifique actuel du pharmacien.

# EXPOSÉ DES TRAVAUX

## I

### Étude de quelques principes immédiats

Généralités. — Contribution à l'étnde chimique des vératrines. — Recherches sur les curares. — Contribution à l'étude de l'inosite. — Recherches sur le glycogène. — Recherche du saccharose dans les plantes. — Recherches diverses.

## II

### Toxicologie

Généralités. — Recherches sur le saturnisme. — Intoxication mercurielle. — Mémoire sur la toxicologie des vératrines et des varaires. — Recherches sur les modes de destruction des matières organiques. — Recherches intéressant la toxicologie : curare, teintures pour les cheveux, localisation des poisons minéraux dans les phanères, réactions nouvelles de l'yohimbine. — Recherches diverses.

## III

### Hydrologie

Généralités. — Analyse chimique des eaux. — Recherche et dosage de quelques éléments : acide carbonique, hydrogène sulfuré, arsenic, bore, iode, fluor, lithine, strontiane, zinc, plomb. — Examen bactériologique des eaux. — Recherches diverses.

## IV

### Bactériologie et Antisepsie

Généralités. — Antisepsie par les halogènes, stérilisation de l'eau. — Antisepsie par les fumigations sèches. — Bactériologie proprement dite — Recherches diverses.

V

## Hygiène générale et hygiène alimentaire

Généralités. — Recherches sur le lait : analyse, stérilisation, essai des laits de beurre, essai du beurre et dosage des acides gras. — Saponine dans les produits alimentaires. — Aliments phosphatés. — Prophylaxie des intoxications professionnelles. — Recherches diverses.

VI

## Physiologie normale et pathologique

Généralités. — Vératrines. — Saturnisme. — Curare. — Anesthésie chloroformique. — Peptones physiologiques. — Localisation du glycogène dans les tissus normaux et pathologiques. — Inosurie expérimentale. — Inosite dans le règne végétal. — Recherches diverses.

VII

## Séméiologie

Généralités. — Séméiologie urinaire : variations du rapport des albnmines nrinaires ; rétention des chlorures ; pouvoir réducteur des humeurs et des tissus ; réduction anormale de la liqueur de Fehling. — Formnle urinaire dans diverses maladies. — Régime d'épreuve ; ration azotée minima. — Acétonurie. — Recherches diverses.

VIII

## Chimie analytique

*Chimie générale.* — Analyses par centrifugation. — Epnisement des liquides par perforation. — Emploi des étuves réglées à 37°. — Indices et rapports analytiques. — Graphiques et facteurs analytiques.

*Chimie minérale* (procédés particuliers). — Essai des acides chlorhydrique et nitrique. — Réactif nitrosulfo-molybdique. — Dosage par entraînement des composés minéraux contenus en petite quantité dans une liqueur.

*Chimie organique* (procédés particuliers). — Dosage des sncres réducteurs par pesée de l'oxydule cuivreux. — Evaluation colorimétrique et volumétrique d'une très faible réduction de la liqueur de Fehling; dosage clinique rapide. — Titrage de l'iode dans l'iodoforme et dans quelques composés iodés ; évaluation pondérale de l'acétone. — Dosage du chlore dans les composés organiques et évaluation des chlorures en

présence des matières organiques. — Dosage du lactose. — Dosage du phosphore en présence des matières organiques.

*Chimie biologique (sang, tissus et humeurs).* — Peptones de glandes et de tissus spéciaux. — Pouvoir réducteur des tissus et humeurs. — Sucres du sang. — Chlore dans le suc gastrique.

*Urinologie.* — *Généralités* : Indices et rapports urinaires ; statique saline (chlorures, phosphates, sulfates). — *Indices physiques :* densité, tension superficielle, viscosité, réfraction. — *Evaluations globales :* Résidu sec, sels, déchets, acidité, pouvoir réducteur. — *Détermination spéciale de quelques éléments :* Analyse par centrifugation ; azote urinaire, azote total ; ce qu'il faut entendre par azote uréique et par indice uréo-hypobromique ; coefficient azoturique ; réactif hypobromique instantané. — Sucres et hydrates de carbone urinaires, pentosurie, glycuronurie, inosurie. — Soufre urinaire et sulfoconjugués. — Acides biliaires. — Chlore urinaire. — Plomb et mercure.

# TRAVAUX SCIENTIFIQUES

## I

## ÉTUDE

DE

## QUELQUES PRINCIPES IMMÉDIATS

**Alcaloïdes, glucosides, hydrates de carbone, retirés des deux règnes organiques**

### GÉNÉRALITÉS

La plupart de nos recherches se rapportent à l'analyse immédiate dans ses applications à la médecine.

Nous avons été naturellement entraîné dans cette voie, dès le début de nos études, par notre longue collaboration aux recherches *d'analyse immédiate, de toxicologie et de physiologie* entreprises en commun par nos deux regrettés maîtres, MM. J.-V. Laborde et H. Duquesnel. Au cours de ces recherches, nous avons été amené à préparer à l'état de pureté la plupart des glucosides et des alcaloïdes connus, dont nos maîtres se proposaient de vérifier les constantes physico-chimiques ainsi que les caractères physiologiques et toxicologiques. Ces travaux, qui nous ont occupé pendant de longues années, et dont les résultats n'ont pas été publiés par suite du décès prématuré de MM. Laborde et Duquesnel, nous ont permis de faire une foule de constatations du plus haut intérêt pour la toxicologie et la physiologie. Ils nous ont montré en particulier que les plantes, soumises à des procédés d'extraction ne mettant pas en œuvre des réactifs violents, — la

méthode de Stas par exemple, — ne donnaient qu'un très petit nombre de principes réellement immédiats, c'est-à-dire préexistants, en général facilement cristallisables, alors que d'autres méthodes, empruntant des réactions plus énergiques, créaient de toutes pièces une foule de dérivés n'existant pas dans la drogue primitivement examinée. Nous sommes ainsi arrivé à proscrire l'usage de tout réactif pouvant provoquer un dédoublement, et à n'employer que des dissolvants neutres pour l'extraction méthodique des principes actifs. Dans un grand nombre de cas, nous avons substitué à la méthode fatigante de l'agitation prolongée de liquides non miscibles, la méthode d'épuisement par *perforation* qui réalise automatiquement l'extraction continue des liqueurs aqueuses. D'excellents résultats nous ont également été fournis par l'emploi des basses températures qui amènent dans certains cas la cristallisation de principes immédiats rebelles à tout autre mode de purification : tel est en particulier le cas de la vérine, noyau azoté des vératrines, et de l'asagréine, un des constituants de la « veratria » allemande.

Lorsque l'emploi des seuls agents physiques (*dissolvants neutres, centrifugation, réfrigération*) nous avait permis d'isoler un produit dans des conditions telles que toute possibilité d'altération au cours des manipulations se trouvait forcément écartée, nous nous permettions d'employer des procédés mettant en œuvre des réactifs proprement dits, les alcalis et les acides faibles par exemple, ou l'entraînement dans certaines combinaisons décomposées ultérieurement par des réactifs appropriés. C'est ainsi, qu'après avoir isolé les divers alcaloïdes de la « veratria » par la seule action des dissolvants neutres, nous avons simplifié considérablement la préparation des vératrines cristallisées en effectuant leur séparation méthodique par précipitation fractionnée au moyen de l'ammoniaque ou d'un bicarbonate alcalin, puis agitation avec un grand excès de dissolvant neutre, éther ou chloroforme. Ce procédé, basé sur les différences de basicité présentées par ces alcaloïdes, est susceptible d'une foule d'applications en toxicologie aussi bien qu'en chimie industrielle.

Une autre remarque d'ordre général nous a été fournie par la facilité avec laquelle certains principes immédiats s'unissent aux dissolvants pour fournir des combinaisons définies dont la nature réelle passe souvent inaperçue. C'est ainsi que la vératrine $\alpha$, décrite par nos devanciers comme une substance dont les cristaux

blanchissent à l'air, doit cette propriété à la dissociation d'un *alcoolate* formé à l'insu des opérateurs. La même base s'unit d'ailleurs à plusieurs autres dissolvants. Nous avons pu constater que beaucoup de principes immédiats se conduisent d'une façon analogue : c'est ainsi que nous avons pu obenir une combinaison de digitaline et d'éther acétique, dissociable d'ailleurs sous les plus faibles influences.

Incidemment, au cours de nos recherches d'analyse immédiate et de toxicologie, nous avions été frappé de la constance avec laquelle on retrouvait, dans les essais portant sur de petites quantités de matières, certains cristaux de nature organique résistant à tous les réactifs habituellement employés pour la caractérisation des principes immédiats. Nous avons fini par constater que ces cristaux étaient fournis par le liège brut des bouchons. Ce dernier cède en effet à l'éther, au chloroforme et aux divers dissolvants neutres, — l'eau exceptée, — une sorte de cholestérine fusible vers 235 degrés. Ce corps a été retrouvé d'ailleurs par Istrati au cours de certaines recherches ; sa constitution n'a pas encore pu être établie. Il convient donc de proscrire l'emploi du liège ou d'épuiser longuement les bouchons par des dissolvants appropriés, quand on se livre à ces recherches microchimiques, si l'on ne veut pas être induit en erreur par la présence de cristaux qui souillent toute les préparations et qui, une fois précipités, ne peuvent être enlevés par aucun dissolvant connu.

Chaque fois que nous avons eu à évaporer des liqueurs — et plus particulièrement des solutions aqueuses dont le véhicule agit sur beaucoup de corps comme un véritable réactif — nous avons eu soin d'agir *à très basse température*, en nous aidant du *vide*, et en refroidissant considérablement le condensateur d'après le principe appliqué par Granval. Pour le cas spécial des extraits aqueux, nous avons mis à profit la séparation de l'eau sous forme de glace, opération qui assure le minimun d'altération et permet d'effectuer ensuite à loisir toutes les manipulations qu'exigent les circonstances.

Ces données ont trouvé leur application immédiate dans l'étude des curares, des ergotines, et plus particulièrement en toxicologie.

On verra plus loin, dans l'article plus spécialement consacré à ce sujet, tout le parti que nous avons tiré de la centrifugation pour les recherches d'analyse immédiate et de toxicologie. Grâce à la généralisation de cette méthode et à sa substitution aux méthodes ordinaires de décantation et de filtration, tel essai qui restait en

souffrance pendant de longues journées peut être effectué en quelques heures, circonstance qui peut avoir une influence considérable sur l'issue des résultats.

*
* *

A la suite de ces remarques d'ordre général, nous exposerons succinctement ceux de nos résultats qui ont déjà été publiés, nous réservant de décrire ultérieurement, dans une publication spéciale, l'ensemble de nos observations.

Nos publications sur les principes immédiats d'origine végétale ou animale ont porté sur les sujets suivants :

### 1. — Contribution à l'étude chimique des vératrines (*Thèse de doctorat ès sciences.*)

Dans ce travail, nous avons cherché à élucider la question si confuse des vératrines. On sait, en effet, que la vératrine officinale (« veratria » des Allemands) est une poudre blanche amorphe, simple précipité fourni par les alcalis dans un extrait fluide sommairement purifié, et pouvant contenir par ce fait jusqu'à 20 o/o de matières minérales.

Après avoir reconnu l'existence dans la vératrine brute de plusieurs bases et de leurs produits de dédoublement, nous avons mis à profit, pour l'isolement pratique des principaux constituants de cette vératria, deux observations faites au cours de nos essais préalables au moyen des seuls dissolvants neutres. Le premier fait consiste dans la formation d'un alcoolate cristallisé quand on traite la vératrine par un alcool à titre élevé. Le second a trait aux résultats donnés par la précipitation fractionnée de bases végétales présentant des coefficients de basicité différents.

L'emploi méthodique de ces deux procédés nous a permis d'isoler deux bases principales :

1° La **vératrine** $\alpha$, fusible à 205°, dédoublable en acide angélique et en vérine, transformable dans certaines conditions en un isomère (vératrine $\gamma$), et susceptible de donner des alcoolates cristallisés se dissociant lentement à l'air.

Nous avons pu obtenir à l'état cristallisé les dérivés benzoylés et acétylés de cette base, préparés par des méthodes nouvelles respectant la fragilité de la molécule vératrique. Nous avons également obtenu à l'état cristallisé les chloromercurate, chloroplatinate, chlorocadmiate, chlorozincate, chloroiodate, etc.

Nous avons particulièrement insisté, au cours de ce travail, sur

la facilité avec laquelle la vératrine α se dédouble à froid en présence des alcalis caustiques dilués qui dissolvent cette base comme ils dissolvent d'ailleurs tous les alcaloïdes à fonction phénolique. Mais ici, au lieu d'une lente oxydation de la solution, comme pour le cas de la morphine, la réaction se complique d'une dissociation immédiate de la molécule vératrique en ses deux constituants, vérine et acide angélique, ce dernier acide se transformant même en son isomère, l'acide méthylcrotonique, si la chaleur intervient.

Cette décomposition facile du principal constituant de la veratria et la formation des alcoolates, méconnues par nos devanciers, donnent la clef des erreurs commises par ces derniers.

2° **La Vératrine β' ou asagréine**, caractérisée par la cristallisation spéciale de son sulfate (cristallisation dite en pâte à papier), susceptible de se dédoubler à froid comme la vératrine α, en donnant de la vérine et de l'acide vératrique.

Nous avons montré que les vératrines et leurs sels présentaient des déviations au polarimètre avec cette particularité intéressante pour la vératrine α que la base libre dévie dans un sens et la solution saline dans un autre. Les auteurs qui avaient étudié avant nous les vératrines n'avaient pas eu en mains de bases assez pures, et avaient annoncé que ces alcaloïdes ne déviaient pas la lumière polarisée.

Nous avons également réussi à obtenir à l'état cristallisé le groupement azoté central des vératrines, la *vérine*, en soumettant au refroidissement la solution éthérée de ce produit. Nous avons aussi obtenu le sulfate de cette base, cristallisé en prismes surbaissés, durs, très caractéristiques.

Nous avons joint à ce travail une étude chimique des varaires (*veratrum album*, *veratrum nigrum* et *veratrum viride*), plantes voisines de la cévadille. Ces plantes contiennent comme produit intéressant une base n'ayant aucune affinité avec les vératrines, le *jervine*, fusible à 238 degrés, qui doit à la remarquable insolubilité de son sulfate le surnom de *baryte végétale*.

Incidemment, au cours de ce travail, nous avons été amené à élucider un point de la constitution des *aconitines*. Nous avons démontré que, contrairement à l'opinion de Wright et Luff, la vérine n'était pas identique à l'aconine. Malgré une certain

parenté d'allures, les aconitines n'appartiennent donc pas à la même famille alcaloïdique que les vératrines.

L'étude toxicologique et pharmacodynamique des vératrines et des varaires a fait l'objet d'un autre mémoire dont nous exposerons plus loin les résultats.

**2 — Recherches sur les Curares** (en collaboration avec M. le Dr Laborde : Académie de médecine et Société de biologie, décembre 1890).

Nos premières recherches, effectuées dans le laboratoire de M. Duquesnel, eurent pour but de vérifier les assertions des auteurs qui depuis Preyer ont cru isoler les principes actifs du curare. Nos essais paraissent établir que les produits isolés jusqu'à ce jour n'ont guère plus d'activité que l'extrait brut, et que des essais de purification par cristallisation, loin d'augmenter le pouvoir toxique de ces corps, l'atténuent au contraire dans une large mesure. Nous avons obtenu de meilleurs résultats en précipitant simplement les extraits de curare par le chlorure de zinc ou par le chlorure de cadmium. En observant certaines précautions, on entraîne ainsi le principe actif sous forme d'un composé défini se prêtant aux essais physiologiques et toxicologiques.

**3. — Contribution à l'étude de l'Inosite** (*Société de Biologie, février 1906, juillet et octobre 1906. — Congrès de chimie appliquée de Rome, avril 1906. — Journal de pharmacie et de chimie, septembre 1906*).

Nos recherches ont porté sur la préparation de l'inosite et son dosage dans les tissus, les sécrétions et les excrétions, ainsi que sur son histoire bio-chimique.

Nos premières constatations ont mis en évidence l'entraînement facile de l'inosite par l'acétate neutre de plomb dans les milieux complexes d'origine organique, circonstance qui met en défaut la méthode classique d'extraction appliquée aux urines. Nous avons montré qu'en opérant une précipitation fractionnée par les sels de plomb en milieu successivement *acide*, *neutre*, *faiblement alcalin* et *fortement alcalin*, on pouvait isoler assez facilement l'inosite des corps qui précipitent comme elle au moyen des sels de plomb basiques. Nous avons également mis à profit, pour effectuer des séparations, les précipitations fractionnées, en milieux de réaction

variée, par *l'acétate de cuivre*, mode d'isolement des hydrates de carbone qui n'avait pas encore été employé, à notre connaissance du moins. L'application de ces principes nous a permis de caractériser la présence de l'inosite dans une foule de plantes ou d'organes de plantes, dans les humeurs et les tissus de l'organisme animal.

La recherche de l'inosite dans les urines a été l'objet d'un grand nombre d'essais consignés pour la plupart dans la thèse de doctorat en médecine de notre parent et élève, M. Henri Georges (*Paris, session 1906-1907*), thèse où se trouve exposé, sur nos indications, l'état actuel de la question de l'inosurie urinaire.

Les expériences entreprises par nous en collaboration avec M. Lucien Camus semblent établir qu'une inosurie transitoire avec ou sans glycuronurie accompagne le diabète expérimental et plus particulièrement le diabète provoqué par une lésion du plancher du quatrième ventricule (*Soc. de Biologie*, juillet 1906).

Des essais de culture en milieu chargé d'inosite ont montré que certains microbes détruisent ce corps, comme ils consomment dans les mêmes conditions d'autres composés hydrocarbonés, les sucres en particulier (*Soc. de Biologie*, oct.-nov. 1906).

Ces faits, rapprochés de la présence intermittente de l'inosite au cours de certains diabètes, de la présence fugace de ce même corps pendant l'évolution de certaines phases végétatives, semblent bien indiquer que, *malgré la différence de leurs constitutions, l'inosite et les sucres ont une parenté d'ordre biochimique* que des expériences ultérieures pourront, nous l'espérons du moins, mettre plus nettement en lumière.

4. — **Recherche sur le glycogène** (*Meillère : Congrès de chimie appliquée, 1900. — Meillère et Lœper : Société de biologie, mars 1900 et février 1901*).

Nos premiers essais dans cette direction ont eu pour but de chercher quelle valeur présentent les différents modes de séparation de l'albumine qui doivent être appliqués avant tout essai de dosage du glycogène.

Bien que la méthode à l'acétate mercurique en solution aussi voisine que possible de la neutralité (méthode du professeur A. Gautier) nous ait donné entière satisfaction, quelques difficultés d'application dans des cas particuliers nous ont conduit à essayer d'autres modes de défécation préalable. Le *trichloracétate de zinc en présence d'acide trichloracétique, l'acétate de zinc et le*

*formol*, entre autres réactifs, nous ont donné d'excellents résultats. Ils nous paraissent d'une application plus générale et moins délicate, surtout pour les opérateurs que les circonstances amènent d'une façon tout à fait accidentelle à pratiquer un dosage de glycogène.

Nous avons pu constater que ces deux derniers procédés de défécation appliqués à l'essai de la viande de cheval et au dosage du glycogène dans la chair des crustacés conduisent au même résultat que la méthode de Pflüger (— qui jouit à l'heure actuelle d'une si grande faveur dans les laboratoires étrangers —) mais qu'ils présentent sur elle de sérieux avantages.

Quelle que soit d'ailleurs la méthode à laquelle on accorde la préférence, *la substitution de la centrifugation aux filtrations*, au cours de toutes ces opérations, apporte une telle simplification aux manipulations que l'importance de tel ou tel autre détail de technique se trouve reléguée au second plan. La centrifugation seule, comme nous l'avons montré, permet de réunir facilement les précipités de glycogène complètement purifié si rebelles à toute filtration. C'est encore à la centrifugation que l'on aura recours pour isoler et peser le précipité d'oxydule de cuivre produit ultérieurement par réaction du glycogène saccharifié sur la liqueur de Fehling, et cela dans le tube même qui a servi à l'isolement du glycogène au moyen de l'alcool, puis à la saccharification. Comme on le voit, la *méthode centrifuge* introduite par nous dans ce dosage constitue un réel progrès.

Les considérations d'ordre biologique que ces dosages ont mis en lumière seront développées plus loin.

### 5. — Recherche du saccharose dans les végétaux

Nous avons essayé de caractériser la présence du saccharose dans quelques végétaux en mettant uniquement à profit l'action des dissolvants. Pour cela, la solution d'un extrait dans l'alcool méthylique fort (décolorée au charbon quand les circonstances l'exigeaient) était méthodiquement précipitée par des additions successives d'éther pur. Après chaque affusion, la liqueur était progressivement refroidie, et l'on attendait toujours que l'action d'une dose d'éther parût épuisée avant d'en ajouter une nouvelle. Cette technique, qui a perdu évidemment tout intérêt depuis que M. le professeur Bourquelot a publié son élégante méthode de diagnose du

saccharose, nous a permis d'obtenir dans plusieurs cas des cristallisations très nettes de ce sucre. L'identité du corps isolé était ensuite contrôlée par les réactions habituelles. Notre seule publication sur ce sujet porte sur la présence du saccharose dans le bois de panama (*Bull. Soc. chimique*, janvier 1901).

### 6. — *Recherches Inédites*

Parmi nos recherches inédites, nous signalerons quelques essais sur l'isolement des principes immédiats de la *digitale fraîche*, en partant d'un suc concentré par congélation et extrêmement actif. La solution de cet extrait était épuisée par perforation au moyen du tétrachlorure de carbone, du chloroforme, et de l'éther acétique, employés successivement jusqu'à épuisement de leur pouvoir dissolvant. Nous avons également réalisé l'épuisement par l'alcool amylique et par un mélange d'alcool et de chloroforme après salure de l'extrait fluide pour éviter la diffusion réciproque des solvants, méthode susceptible d'une foule d'applications en analyse immédiate et en toxicologie.

Au cours de ces recherches sur la digitale, nous avons pu constater que la digitaline pure, fusible à 246 degrés, présente un pouvoir rotatoire et qu'elle s'unit facilement à certains dissolvants, l'éther acétique en particulier. Cette dernière circonstance explique les résultats donnés par la détermination de points de fusion (variant de 76 à 275 degrés) sur les échantillons de digitaline commerciale.

Nous avons reconnu également l'identité de la *digitalose* de Homalle et Quévenne avec la *digitine de Nativelle*. Cette dernière, purifiée, fond à 257 degrés.

II

# TOXICOLOGIE

La plupart des recherches entreprises dans cette voie se trouvent intimement liées à l'isolement des principes immédiats dont elles constituent le complément indispensable. Nos maîtres, MM. Laborde et Duquesnel, avaient d'ailleurs inauguré une méthode élégante et sûre dont nous nous sommes fréquemment inspiré, méthode qui consiste à poursuivre parallèlement l'étude chimique et l'étude physiologique d'une drogue, l'un et l'autre des deux procédés d'investigation guidant et contrôlant à tout instant son collaborateur. L'étude des drogues ainsi comprise, en établissant en quelque sorte le dossier pharmaco-dynamique de chaque produit, complète heureusement les notions fournies par l'histoire naturelle et établit la matière médicale sur des bases rationnelles.

(*Nous ne répéterons pas les remarques d'ordre général formulées à propos de la recherche des principes immédiats, remarques qui trouveraient évidemment ici leur application très opportune, puisque la toxicologie n'est en réalité qu'un cas particulier de l'analyse immédiate*).

**1. — Recherches sur le Saturnisme.** — *Recherche du plomb : Société de biologie : 20 avril 1901. — Localisation du plomb chez les saturnins, Launois et Meillère : Société médicale des hôpitaux, 7 février 1902. — Rétention des chlorures dans la colique de plomb : Société de biologie, 18 octobre 1902. — Localisation du plomb dans les phanères : Société de biologie, 18 octobre 1902. — Recherche du plomb : Journal de pharmcie, octobre 1902. — Localisation du plomb et plomb normal : Société de biologie, avril 1903. — « Le Saturnisme », étude historique, physiologique, clinique et prophylactique : Paris, 1903, O. Doin, éditeur.*

Notre but, en inaugurant une longue série de recherches sur le saturnisme, était simplement d'établir une méthode rapide et sûre permettant de doser le plomb contenu dans les organes des saturnins. Ceci devait nous amener à étudier les différents modes de destruction des matières organiques et à nous étendre par conséquent sur ces recherches d'ordre général avant d'étudier plus spécialement le saturnisme. Nous étudiâmes successivement : 1° la destruction par *l'acide chlorhydrique* suivie d'un traitement par *l'acide nitrique* et le *nitrate d'ammoniaque*, 2° *l'incinération simple*, avec le concours du *nitrate d'ammoniaque*, du *nitrate d'urée*, du *nitrate de chaux et de l'oxygène*, tous procédés fournissant des résultats satisfaisants dans des conditions déterminées, mais manquant de généralité. C'est ainsi que nous fûmes amené à mettre à profit le principe de la méthode du professeur A. Gautier, c'est-à-dire l'attaque nitrique complétée par l'action de l'acide sulfurique, *mais dans des conditions assurant la destruction complète des matières organiques*, toute l'opération se faisant dans un ballon, circonstance qui présente dans la pratique de nombreux avantages. Ce premier point acquis, nous nous heurtâmes à une autre difficulté, l'impossibilité d'obtenir une électrolyse régulière des cendres en vue de la séparation du plomb, *par suite de l'influence contrariante des phosphates mise en lumière par nos recherches*. Pour tourner cet obstacle, nous introduisons simplement dans le liquide d'attaque une certaine quantité de sel de cuivre pur dont la présence favorise d'ailleurs la destruction des matières organiques. Grâce à la présence d'une certaine quantité de cuivre dans les cendres, le traitement de celles-ci par l'hydrogène sulfuré, après épuisement par une liqueur acide en vue de l'isolement du plomb, donne un précipité relativement abondant, facile à recueillir et *renfermant la totalité du plomb, même quand il est formé en liqueur franchement acide*. La séparation électrolytique du plomb, dans les conditions que nous avons rigoureusement précisées, devient alors une opération extrêmement facile (Voir plus loin, Chimie analytique minérale.)

En possession d'une technique que nous croyons à l'abri de toute critique, nous avons entrepris une série de recherches sur l'élimination et la localisation du plomb, chez l'homme et chez les animaux, dans les diverses conditions où le saturnisme peut se manifester. L'exécution de ce programme nous a conduit à exécuter *plus de mille essais toxicologiques*, effectués pendant que nous

poursuivions parallèlement l'étude d'autres points intéressant la question du saturnisme.

Ces nombreux essais ont été effectués sur les viscères et tissus de malades autopsiés à l'hôpital Tenon à la suite de décès imputables aux suites médiates ou immédiates de l'intoxication saturnine. Ils nous ont permis d'établir les limites entre lesquelles peut osciller la teneur en plomb des organes des sujets atteints de saturnisme chronique. Nous donnons ci-dessous quelques chiffres empruntés à notre travail :

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Poils des aisselles et du pubis...... | 500 | à | 5.500 | millioniėmes |
| Cheveux........................... | 200 | à | 2.700 | — |
| Dents.............................. | 60 | à | 180 | — |
| Foie............................... | 18 | à | 90 | — |
| Rate............................... | 2 | à | 80 | — |
| Substance grise du cerveau....... | 16 | à | 60 | — |
| Reins.............................. | 6 | à | 35 | — |
| Côtes et cartilages costaux........ | 4 | à | 25 | — |
| Gros vaisseaux.................... | 8 | à | 15 | — |
| Poumons.......................... | 5 | à | 12 | — |
| Pancréas.......................... | 5 | à | 8 | — |
| Cervelet........................... | 2 | à | 8 | — |
| Cœur.............................. | 3 | à | 6 | — |
| Muscles........................... | 2 | à | 4 | — |
| Cerveau (substance blanche)..... | 1 | à | 4 | — |
| Corps thyroïde................... | 2 | à | 3 | — |

Ces analyses mettent en lumière plusieurs points intéressants. C'est ainsi que la *fixation élective du plomb sur les phanères et sa localisation sur la substance grise du cerveau* méritent de fixer l'attention. Dans tous ces essais, il convient de tenir compte de la notion du *plomb normal* sur laquelle nous nous sommes particulièrement étendu dans une communication à la Société de Biologie (avril 1903).

Nos essais purement chimiques ont également porté sur l'analyse des urines et des fèces et sur leur teneur en plomb, au cours des crises aiguës et entre les crises. Nous avons analysé également tous les produits manufacturés, alimentaires ou autres, susceptibles de provoquer le saturnisme par leur teneur en plomb (poussières d'ateliers, armatures de siphon, papiers d'étain, teintures pour les cheveux, papiers pour fleuristes, étamages, poterie

d'étain, poterie commune, thé en débris conservé en boîtes plombées, eau d'alimentation, eau de Seltz, etc.).

En possession de ces documents et de ceux que nous avons pu retrouver dans la littérature médicale, nous avons cru utile de faire bénéficier le corps médical des nombreuses recherches bibliographiques auxquelles nous nous étions livré, et nous avons publié une « *Etude historique, physiologique, clinique et prophylactique du saturnisme* », dans laquelle nous nous sommes efforcé d'exposer avec impartialité les théories émises sur différents points, sans toutefois dissimuler notre préférence pour les opinions qui cadraient le mieux avec les documents physiologiques et toxicologiques que nous avions pu rassembler.

Nous n'avons rien négligé pour élucider tout ce qui concerne l'histoire du saturnisme, au cours de ces derniers siècles, en négligeant les monographies contemporaines, — très incomplètes sur ce point, — pour remonter aux documents originaux et fournir ainsi au lecteur un aperçu aussi exact que possible de l'évolution des idées sur les points controversés.

Les conclusions de notre travail sont les suivantes :

« *En résumé, le saturnisme peut être considéré comme une intoxication capable de révéler ou d'exagérer certaines diathèses latentes ou frustes, le plus souvent héréditaires, comme l'arthritisme, la goutte, l'hystérie et d'autres formes de dégénérescence. Cette intoxication peut d'ailleurs créer à la longue des dispositions morbides très voisines de ces états diathésiques.* »

Nous continuons d'ailleurs cette étude en menant de front nos recherches sur plusieurs poisons minéraux. Nous espérons ainsi contribuer à élucider *le mécanisme des intoxications* que les travaux actuels permettent d'envisager comme *un processus univoque*, comme *une réaction générale de l'organisme contre l'intrusion d'un élément hétérogène.*

2. — **Intoxication mercurielle** (*Publications : Recherche toxicologique du mercure : Tribune médicale, n° 49, 1900. — Essai des solutions mercurielles ; toxicologie du mercure : Journal de pharmacie et chimie, octobre 1901 et février 1902. — Localisation des poisons métalliques dans les phanères : Société de Biologie, octobre 1902.—Cyanures et oxycyanures de mercure : Tribune médicale, novembre 1904*).

Nos recherches sur ce point concernent surtout la technique qu'il convient de suivre pour retrouver facilement le mercure. Malgré la sensibilité des procédés électrolytiques directs (particulièrement dans le cas de l'urine) nous croyons prudent d'adopter, surtout pour les recherches quantitatives, le procédé qui nous a réussi pour la recherche du plomb et qui consiste dans l'entraînement préalable du mercure à l'état de sulfure dans un notable excès de sulfure de cuivre formé au sein des liqueurs.

Nous avons également montré que le mercure pouvait être facilement enlevé d'une solution aqueuse au moyen de l'éther ordinaire ou de l'éther acétique, par agitation répétée en présence d'un excès de ce dernier solvant, ou mieux par perforation, au moyen d'un dispositif d'épuisement à marche automatique dont on verra plus loin la description.

Nos recherches sur l'élimination et la localisation nous ont montré qu'en cas d'autopsie faite longtemps après l'absorption du toxique, le mercure se retrouve principalement dans la bile. En cas d'intoxication chronique, le mercure devra être recherché dans les phanères, voies d'élimination trop négligées par les chimistes toxicologistes.

### 3. — Mémoire sur la toxicologie des vératrines et des varaires (*Prix Orfila, Académie de Médecine, 1884*).

Dans ce travail, exécuté au laboratoire de M. le Dr Laborde, nous avons étudié, sous la direction de notre regretté maître et avec la collaboration de deux de ses élèves, tout ce qui concerne l'action physiologique, la localisation et l'élimination des vératrines.

La vératrine $\alpha$, à laquelle la vératrine officinale doit plus particulièrement son activité, modifie la contractilité musculaire dans des conditions absolument caractéristiques. Elle peut être retrouvée dans le cadavre des animaux, même après une longue période de putréfaction, et caractérisée ensuite par ses réactions physiologiques et par ses caractères chimiques. Des expériences comparatives ont permis d'établir qu'il n'était pas possible de confondre la vératrine avec certaines ptomaïnes présentant des réactions colorées analogues. Ces ptomaïnes sont d'ailleurs beaucoup moins stables que la vératrine elle-même.

A cette occasion, nous avons précisé les conditions dans lesquelles il convenait de se placer pour donner aux réactions de la vératrine le maximum de sensibilité.

Triturée dans une capsule de porcelaine avec quelques gouttes d'acide sulfurique (ou d'acide phosphorique sirupeux), ou bien encore agitée dans un tube avec 2 ou 3 centimètres cubes de même réactif, la vératrine $\alpha$ colore peu à peu l'acide en rouge tout en développant une belle fluorescence jaune vert. En présence d'une trace de sucre (ou de furfurol), la fluorescence verte acquiert une remarquable intensité ; l'essai par trituration prend dans ces conditions une belle teinte jaune gomme gutte passant au vert pré, au bleu intense puis au violet.

L'acide chlorhydrique se colore également en rouge au contact de la vératrine, mais sans présenter de fluorescence.

Pour identifier sûrement la vératrine, il convient de superposer dans la cuve d'un spectroscope l'essai exécuté sur le produit suspect et la réaction fournie par une dose connue de vératrine pure. Un examen au fluoroscope fournit également de précieuses indications, en présence de l'éclairage intensif donné par un fil de magnésium.

Nous avons également soumis à une révision toutes les réactions colorées que la vératrine, corps réducteur, présente concurremment avec les alcaloïdes végétaux et les ptomaïnes ayant des propriétés analogues (réduction de l'acide iodique, des sélénites et des molybdates, etc.).

**4. — Recherches sur les modes de destruction des matières organiques en vue de la recherche de poisons minéraux** (*Société de Biologie, 20 avril 1901. — Journal de pharmacie et de chimie, février 1902. — Société médicale des hôpitaux, février 1902. — Journal de pharmacie et de chimie, octobre 1902. — « Le Saturnisme », 1903.* O. Doin, édit.)

Après avoir essayé successivement : 1° l'incinération directe avec et sans le concours de l'oxygène qui fritte les cendres et expose à des pertes par entraînement, 2° la destruction par l'acide chlorhydrique terminée par un traitement à l'acide nitrique ou aux nitrates (d'urée, d'ammoniaque, de chaux ou de magnésie) qui fournit un charbon pulvérulent facile à épuiser, nous nous sommes définitive-

ment arrêté au *traitement azoto-sulfurique exécuté dans un ballon.*

Cent grammes de tissu à détruire sont soigneusement divisés et introduits dans un ballon en verre dur avec 20 grammes d'acide sulfurique et 100 grammes d'acide nitrique. Après liquéfaction de la matière à détruire et élimination de l'eau, le feu placé sous le ballon, et l'écoulement de l'acide nitrique, goutte à goutte, par un dispositif ad hoc (voir figure) sont réglés de telle sorte que le liquide, *maintenu au voisinage du point d'ébullition de l'acide sulfurique,* soit constamment chargé de vapeurs nitreuses. Une affusion plus rapide d'acide nitrique abaisserait la température et retarderait le processus de destruction ; une concentration plus forte provoquerait la formation de goudrons ou de cokes difficilement attaquables.

L'essai maintenu au voisinage de ce point critique consomme le minimum d'acide. L'emploi d'un ballon, c'est-à-dire d'un espace clos, permet de maintenir au-dessus de l'essai une atmosphère oxydante et empêche ainsi la production des goudrons qui se forment constamment au pourtour des parois quand on opère dans une capsule. Le dispositif marche presque sans surveillance, ce qui permet de conduire simultanément autant d'essais que l'emplacement dont on dispose peut contenir de réchauds et de ballons (N. B. — Le tube amenant l'acide pouvant être cassé au cours d'un essai par la petite déflagration que provoque chaque affusion d'acide nitrique, il est bon de placer à sa partie terminale un petit ajutage, feuille de platine roulée ou tube de quartz, glissant à frottement doux dans ledit tube à entonnoir).

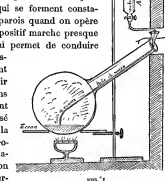


FIG. 1
Dispositif pour la destruction des matières organiques.

Nous ajoutons généralement à l'essai, au moins quand il s'agit de rechercher le plomb ou le mercure, une petite quantité de nitrate de cuivre pur qui aide à la destruction de la matière organique et permet ensuite de recueillir facilement les plus petites traces du

toxique entraînées par le sulfure de cuivre formé ultérieurement au sein des liqueurs.

Nous avons également étudié et mis à profit, dans certains cas, la destruction des matières organiques par l'acide nitrique en présence de nitrate d'argent ou de nitrate de cuivre (dosage du phosphore total dans les graines et autres produits organiques, dosage de soufre total dans les urines, etc.).

**5. — Recherches diverses intéressant la toxicologie :**

1° **Recherches sur le curare** (*en collaboration avec J.-V. Laborde*). *Acadmie de médecine et Société de Biologie, décembre 1890.*

2° **Étude clinique et expérimentale des teintures pour cheveux** (*en collaboration avec J.-V. Laborde*), *Société de Biologie, mars 1901.*

3° **Localisation des poisons métalliques dans les phanères et les organes kératiniques:** *Société de Biologie, 18 octobre 1902.*

4° **Sur deux nouvelles réactions colorées de l'yohimbine :** *Journal de pharmacie et chimie, novembre 1903.*

III

# HYDROLOGIE

*Nomination aux fonctions de chef des travaux chimiques de l'Académie de Médecine, après concours sur titres (1890). — Médaille d'argent (1900) et médaille d'or (1904) de l'Académie (service des Eaux minérales). — Membre de la Commission permanente des stations hydrominérales et climatériques de France (1905).*

Chargé de la direction du laboratoire de l'Académie depuis l'année 1890, nous avons eu à examiner (de 1890 à 1906) environ 500 sources minérales pour lesquelles nous avons déterminé non seulement la proportion des divers éléments minéralisateurs, mais encore les variations saisonnières sur deux prélèvements opérés aux saisons extrêmes. Nous avons également cru utile d'examiner un certain nombre de sources au moment des périodes de sécheresse exceptionnelle ainsi qu'à l'époque de pluies persistantes. Ces analyses ont permis de constater que les eaux françaises, grâce aux exigences rigoureuses des formalités d'autorisation, sont en général mieux captées que les eaux étrangères. Elles ont montré en outre que la teneur saline des eaux varie peu sous l'influence des saisons, même dans les conditions climatériques les plus exceptionnelles. En dehors des analyses effectuées à l'occasion des instances en autorisation, nous avons exécuté différents essais sur des eaux recueillies au cours de missions spéciales (eau d'alimentation de la ville de Saïgon, eaux des lacs de la Bolivie et du Pérou, etc.).

Notre collaboration constante aux travaux de la commission des eaux nous a permis de contribuer à l'adoption d'une série de mesures concernant les modifications qu'il convenait d'introduire dans la législation des eaux minérales. C'est ainsi que le prélèvement des échantillons destinés à l'analyse s'est trouvé entouré de précautions qui assurent la sincérité et la sécurité d'une opération dont l'exécution défectueuse pourrait compromettre le sort d'une

instance en autorisation. Une série de vœux sur l'aménagement des réservoirs de captation, sur les soins à donner à l'embouteillage, sur l'interdiction de la décantation et de la gazéification, sur l'autorisation trentenaire, etc., ont eu principalement pour but de mettre l'exploitation des eaux en harmonie avec les exigences actuelles de l'hygiène.

Le mécanisme intime de l'action thérapeutique des eaux n'est pas encore suffisamment élucidé à l'heure actuelle pour qu'on puisse autoriser autre chose que le prélèvement aussi rigoureusement aseptique que possible de l'eau fournie par un griffon hydrominéral. Un eau minérale doit donc être considérée comme *un médicament naturel* auquel il est interdit de faire subir la moindre modification, même si cette dernière paraît donner à l'eau certaines qualités nouvelles, car l'eau ainsi modifiée devient *une préparation artificielle* assimilable aux préparations phamaceutiques.

### *Analyse chimique des Eaux*

A côté de cette contribution au fonctionnement du service des demandes en autorisation et à l'étude de l'hydrologie médicale, notre attention s'est portée sur la réorganisation du laboratoire de l'Académie et sur divers points de technique analytique. C'est ainsi que nous avons été amené à perfectionner les procédés de diagnose ou de dosage de plusieurs éléments particulièrement intéressants : *acide carbonique, acide sulfhydrique, arsenic, bore, iode, fluor, lithine, strontiane, zinc, plomb*, etc.

Pour *l'acide carbonique*, nous avons donné un procédé de dosage basé sur l'emploi de l'eau de baryte particulièrement applicable à l'analyse des eaux transportées (*Journ. pharmacie et chimie*, janv. 1896).

Pour l'estimation de *l'acide sulfhydrique* libre, nous avons substitué l'action du vide à celle d'un courant de gaz inerte qui dissocie toujours plus ou moins les sulfures.

*L'arsenic* a été dosé, en particulier dans les eaux ne supportant pas la concentration (Eaux mères par exemple), par entraînement au moyen des oxydes de fer et de manganèse. Dans quelques cas, nous avons fait usage de notre réactif nitrosulfomolybdique (Voir : Analyse chimique minérale).

*L'acide borique*, décelé par examen spectroscopique de la flamme

fournie par un mélange d'alcool méthylique et d'acide sulfurique, a été extrait et dosé au moyen de l'épuisement par perforation.

*L'iode*, que nous avons principalement rencontré dans les eaux provenant de terrains primitifs (et plus spécialement dans les eaux sulfureuses), a été caractérisé par la réaction de l'iodure d'amidon après concentration dans un extrait éthéro-alcoolique.

*Le fluor*, entraîné par un précipité de phosphate alcalino-terreux, a été évalué ensuite par la méthode de Carnot légèrement modifiée.

Pour isoler *la lithine* des mélanges de chlorures alcalins, ces derniers ont été traités à basse température par l'acide chlorhydrique concentré, qui ne dissout guère que le chlorure de lithium. Ce dernier est ensuite repris par un mélange d'éther anhydre et d'alcool amylique qui complète la séparation.

Nos expériences sur l'isolement de *la strontiane* nous ont montré que cet élément était rarement contenu dans les eaux minérales, aux doses indiquées par quelques auteurs. Même remarque d'ailleurs touchant la proportion *d'arsenic* annoncée dans beaucoup d'analyses.

Nous avons été assez heureux pour isoler *le zinc* de plusieurs eaux où sa présence était passée inaperçue (Ex. : Eau de Levico). Cet élément a été recherché et dosé par électrolyse après entraînement au moyen de cuivre.

Dans quelques cas particuliers (analyse des eaux de mines, et essai des eaux gazeuses artificielles) nos recherches sur l'isolement électrolytique du *plomb* ont trouvé une nouvelle application.

Un grand nombre d'autres dosages ont reçu des modifications de détail dont le développement sortirait du cadre de cet exposé. Nous rappellerons seulement que pour toutes ces recherches l'emploi systématique de *la centrifugation* nous a permis de simplifier certaines techniques sans leur faire perdre le moindre degré de précision.

Pour ce qui concerne la caractérisation de certains corps par *l'examen spectroscopique des flammes*, nous nous sommes bien trouvé d'essais pratiqués avant toute séparation sur les liqueurs obtenues en traitant le résidu sec par certains dissolvants dans lesquels se concentrent les corps rares. Les différents alcools et l'acide chlorhydrique fumant employés à cet effet enlèvent facilement au résidu chloruré total ou au résidu chloruré des métaux alcalins les traces de métaux rares que ces derniers peuvent con-

tenir, et fournissent des extraits donnant une réaction spectroscopique plus nette que celle que l'on obtiendrait avec l'extrait total.

Nous avons également obtenu de bons résultats en concentrant sur la fente du spectroscope, au moyen d'un dispositif optique approprié, la lumière fournie par la flamme d'essai. Nous avons ainsi obtenu des réactions plus nettes que celles qui étaient fournies par l'examen direct de la flamme sans concentration du faisceau.

## Examen bactériologique des eaux

Nos essais ont nettement mis en lumière, par la variabilité même des résultats fournis par les différents échantillons d'un prélèvement, la nature purement accidentelle de la pollution des eaux primitivement stériles comme les eaux artésiennes à grand débit, par exemple. Cette constatation permet d'ailleurs d'envisager la possibilité d'un embouteillage aseptique auquel on arriverait sans peine, avec un peu de bonne volonté et une surveillance efficace.

Pour les sources munies d'un réservoir ou chambre de captage à l'arrivée, la prescription de l'Académie limitant la capacité des dits réservoirs au débit même des vingt-quatre heures, ne suffit pas à assurer la récolte aseptique de l'eau. Il faudrait édicter d'autres mesures, telles que la confection de réservoirs en matériaux facilement stérilisables, le verre armé ou l'opaline par exemple, que l'on pourrait nettoyer périodiquement à l'eau de chaux et à l'eau oxygénée faciles à éliminer ensuite avec l'eau même du griffon.

Quel que soit d'ailleurs le dispositif employé, nos essais montrent que *l'écoulement sans arrêt dans des récipients* ou *des canalisations à faible section* permet seul d'éviter la pollution en retour qui, dans certains cas, devient irrémédiable. L'exemple fourni par les batteries de filtration donne d'ailleurs une démonstration irréfutable de ce principe.

En dehors des exigences des hygiénistes, qu'en l'espèce certains taxent à tort d'exagération, l'intérêt même des sourciers leur commande de prendre toutes les précautions nécessaires pour assurer la conservation des eaux transportées. Ce dernier résultat ne peut être obtenu qu'en se rapprochant le plus possible du prélèvement aseptique : résultat que l'on obtiendrait en suivant les prescriptions de la circulaire concernant le prélèvement des échantillons destinés à l'analyse dans le laboratoire de l'Académie.

Pour ce qui concerne la caractérisation des espèces bactériennes rencontrées dans les eaux, nous estimons que la récolte des éléments figurés sur une bougie filtrante, ainsi que la réunion de ces éléments par *collage à l'alumine et centrifugation*, permettent seules de caractériser la présence d'espèces pathogènes, quand on a soin de soumettre sans délais à la culture, dans un milieu nettement alcalin et riche en albumine, le produit récolté par cette première manipulation (c'est-à-dire la bougie elle-même ou la laque alumineuse).

Dans ces conditions, les espèces pathogènes se développent plus volontiers que les saprophytes. Nos essais sur ce point confirment donc pleinement ce qui a été observé de divers côtés.

Pour le cas spécial des eaux gazeuses, nos essais ont mis en lumière l'atténuation progressive de la vitalité de la plupart des bactéries proprement dites et la résistance remarquable de certaines levures et fausses levures (sarcine jaune entre autres), ainsi que des bactéries sulfhydrogènes thermophyles.

IV

# BACTÉRIOLOGIE ET ANTISEPSIE

(*Publications :* Antisepsie par les fumigations sèches : *Tribune médicale, 1895.* — Antisepsie par les halogènes, *Tribune médicale, 1894.* — Désinfection des matières fécales, *Tribune médicale, 1895.* — Éponges antiseptiques, *Tribune médicale, 1895.* — Lait stérilisé, *Tribune médicale, 1895.* — Boissons stérilisées en cas d'épidémie, *Tribune médicale, 1895 et 1905.* — Antisepsie par les vapeurs phénoliques : *Journal de pharmacie et de chimie, janvier 1895.* — *Pour mémoire :* Rapports à l'administration de l'Assistance publique sur la stérilisation des eaux et travaux exécutés au laboratoire de l'Académie. — Recherches diverses inédites).

En dehors des recherches effectuées pour le Service des eaux minérales et pour l'Assistance publique, nous avons condensé dans un certain nombre d'articles de journaux les principales remarques qui nous ont été suggérées par notre pratique hospitalière.

### 1. — Antisepsie par les halogènes

Nous croyons avoir été un des premiers à appeler l'attention sur le parti que l'on pouvait tirer des halogènes (chlore, brome, iode) dans la pratique de l'antisepsie. Nos essais sur *l'eau iodée*, repris de divers côtés (au Val-de-Grâce, par MM. Vincent et Vaillard et par M. Allain ; en Italie par Sgambati ; à Lyon par Klizowski (thèse, 1903-1904) ; en Russie par Filoutchikow, etc.), ont reçu pleine confirmation. Ces essais ont montré que l'iode libre à l'état de teinture, ou sous toute autre forme, permettait d'obtenir extemporanément une eau stérile et que, même en cas de stérilisation incomplète et de survivance de quelques microbes, les espèces pathogènes et leurs toxines se trouvaient atténuées et pratiquement annihilées.

Nous avons proposé l'emploi des halogènes comme procédé de fortune de stérilisation de l'eau, en cas d'épidémie, en voyage ou au cours d'explorations, c'est-à-dire chaque fois que l'on ne peut se procurer une eau à l'abri de tout soupçon.

L'eau iodée et l'eau bromée peuvent être employées avec avantage dans une foule de circonstances, par les médecins et par les chirurgiens, qu'il s'agisse de pansements ou de toute autre intervention nécessitant l'emploi d'une grande quantité d'eau stérilisée. L'emploi de l'eau iodée en chirurgie a d'ailleurs été l'objet d'une longue étude de la part de Filoutchikow (*Bulletin médical*, 1905), et de Sgambati (*Morgagni* et *Bulletin médical*, 1906). L'eau bromée, tout en fournissant des éponges moins blanches que celles qui sont obtenues par le procédé au permanganate, donne un produit tout aussi aseptique mais à texture plus résistante (*Tribune médicale*, 1897).

## 2. — Antisepsie par les fumigations sèches (1890-1894)

L'expérience montre que le brouillard fourni par les appareils à pulvérisation se condense rapidement sur le premier obstacle venu, aspérités de moulures, fibres superficielles des tentures, et cela, quel que soit le degré de ténuité des corpuscules. Laborde a démontré, d'autre part, que les liquides ainsi vaporisés ne pouvaient jamais pénétrer dans les ramifications des bronches, et qu'ils ne dépassaient guère l'isthme glottique, ainsi qu'on peut le vérifier en pratiquant l'inhalation avec des liquides colorés qui enregistrent fidèlement leur rapide condensation. Ces diverses constatations nous ont amené à proposer l'emploi systématique des fumigations sèches simplement réalisées en chauffant à sec dans un récipient quelconque, jusqu'à vaporisation totale, des antiseptiques tels que le *phénol*, *le gaïacol*, *la résorcine*, *le thymol*, *le menthol*, *la créosote*, par exemple. L'extension prise depuis par les fumigations formoliques ont d'ailleurs montré le bien-fondé de nos observations. Les vapeurs sèches ont l'avantage de pénétrer plus facilement les tissus que les vapeurs humides. Elles arrivent jusque dans les alvéoles pulmonaires, ainsi que le démontre leur passage dans l'urine après absorption dans le torrent circulatoire. La facilité de leur emploi dans une chambre de malade permet de pratiquer, au cours même des maladies, des stérilisations dont bénéficient le patient et ceux qui l'entourent, alors que les stérili-

sations habituellement employées interviennent trop tardivement pour avoir un effet prophylactique réel. Chez un tuberculeux par exemple, une fumigation effectuée le soir, dans la chambre même du malade, permet de réaliser un pansement automatique du poumon malade et porte ainsi le médicament choisi (Gaïacol, créosote, menthol) sur le point lésé, sans fatiguer le tube digestif. La fumigation sèche stérilise en outre les objets souillés par la salive du malade et que l'on ne saurait atteindre par aucun autre procédé ; elle est donc indiquée dans toutes les affections des voies respiratoires (Grippe, coqueluche, pneumonie, bronchite simple ou tuberculeuse), etc. L'opération peut s'effectuer dans le premier ustensile venu, casserole ou capsule, placé sur une lampe quelconque.

### 3. — Bactériologie proprement dite

Nous avons déjà eu l'occasion de développer au cours de cet exposé la contribution que la bactériologie avait nécessairement apportée aux recherches de divers ordres que nous avions exécutées (voir le titre Hydrologie).

Nous avons également cherché à modifier quelques milieux de culture, c'est ainsi que nous avons essayé de substituer à la gélatine la colle de poisson, de composition moins variable, et qui se prête mieux au développement de certaines espèces.

Nous avons aussi cherché à établir comment quelques microbes se conduisaient vis-à-vis de l'inosite. Nous avons montré que certaines différences constatées au cours de ces essais pouvaient être mises à profit pour la diagnose de quelques espèces (*Société de biologie, 1906*).

V

# HYGIÈNE GÉNÉRALE ET HYGIÈNE ALIMENTAIRE

Comme on peut s'en rendre compte en parcourant cet exposé, un grand nombre de nos recherches intéressent plus ou moins directement l'hygiène alimentaire, aussi nous contenterons-nous de développer ceux d'entre ces travaux qui ont eu plus particulièrement pour but la solution d'un point de cette hygiène, nous bornant à citer sommairement les autres.

## I. — Recherches sur le lait et sur ses dérivés

La consommation de cet aliment-médicament prenant tous les jours une importance plus grande, il importait tout d'abord de fixer ses critériums de pureté et de faire un choix parmi les nombreuses méthodes d'analyses proposées de tous côtés.

Sous ce dernier rapport, nous n'avons cessé de défendre l'excellente *méthode galactotimétrique* du Dr Amand Adam, uniquement employée depuis plus de trente ans dans les hôpitaux de Paris, méthode à laquelle nous avons apporté plusieurs modifications et que nous avons soumise à un contrôle rigoureux. L'avantage le plus considérable de cette méthode est, à nos yeux, de permettre la détermination directe de ce que nous avons appelé *la constante de Duclaux,* — c'est-à-dire le poids des matériaux fixes moins le beurre, — *seul élément relativement constant* dans la composition des laits, par conséquent seul critérium du *non mouillage.* Le lait est en effet une simple émulsion d'une quantité très variable de beurre dans une espèce de plasma lactosé présentant la même concentration moléculaire osmotique que les humeurs de l'organisme. Il existe toujours entre les éléments de ce plasma un équilibre qui assure *la constance des principaux indices physiques* (Densité, tension superficielle, indice de réfraction, et surtout point cryoscopique), constance compatible avec d'assez fortes variations de tel ou tel élément compensées par des variations d'autres éléments équivalentes au point de vue de la statique physique.

De là, cette constance relative du résidu fixe privé de graisse, qu'il convient d'opposer à *l'extrême variabilité des indices chimiques, et surtout du beurre*, suivant le moment de la traite, l'âge de la lactation, la race de l'animal considéré, l'alimentation, les conditions de l'habitat, etc. De là. aussi, cette indication formelle de déterminer les indices physiques non sur le lait total mais sur *le lait écrémé par centrifugation*.

D'ailleurs, pour l'analyse du lait comme pour celle de tous les complexes d'origine organique, nous insistons sur la nécessité non pas de déterminer le taux de tel ou tel élément — ce qui exige toujours l'intervention d'un coefficient d'interprétation personnel et par conséquent arbitraire, — mais bien de fixer la grandeur de tel ou tel indice analytique, sans s'attacher à établir un rapport entre cet indice et le pourcentage d'un élément. C'est ainsi que l'on déterminera les indices polarimétrique, densimétrique, réfractométrique, cryoscopique, la tension superficielle et le résistivité électrique, exprimés simplement en degrés fournis par la lecture des instruments employés à ces déterminations.

Nous devons rappeler que nous avons été le premier à appliquer la centrifugation, à l'analyse du lait pour la préparation du lactoplasma, la séparation de la caséine, et le dosage pondéral du lactose (d'après le poids d'oxydule de cuivre, méthode de *Meillère et Chapelle*).

Comme autre recommandation touchant l'analyse du lait, rappelons la nécessité de déterminer la densité au moyen de la balance de *Dalican-Morh-Westphal*, et de préparer l'extrait sec dégraissé, dans le vide, à la température de 35 degrés (voir plus loin: Préparation des extraits organiques) par évaporation du lactosérum fourni par la méthode Adam (*Journal de pharmacie et de chimie, 1894 et 1904, Congrès de chimie appliquée, Paris 1889, Rome 1906.* — (*Congrès d'hygiène alimentaire, Paris, 1906*).

N. B. — La figure ci-contre représente l'appareil de Am. Adam modifié, raccordé par sa partie inférieure à un récipient d'eau distillée, disposition qui permet d'effectuer le lavage sans provoquer d'émulsion. Ce lavage qui représente une phase assez délicate du procédé primitif, peut être supprimé sans grand inconvénient quand on ajoute à la couche éthérobutyreuse, après écoulement de la couche extractive sous-jacente, une certaine quantité d'éther de pétrole (D = 0.650 ; 15 cmc. pour un essai sur 25 cmc. de lait) qui

précipite certaines substances entraînées par l'éther alcoolique ; deux gouttes de teinture de cochenille ajoutées à l'essai permettent de voir facilement la ligne de démarcation des liquides. Ces deux modifications suppriment radicalement les objections faites à la méthode de Am. Adam.

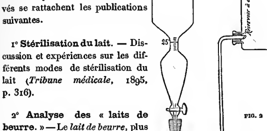


FIG. 2

A l'analyse du lait et de ses dérivés se rattachent les publications suivantes.

1° **Stérilisation du lait.** — Discussion et expériences sur les différents modes de stérilisation du lait (*Tribune médicale*, 1895, p. 316).

2° **Analyse des « laits de beurre. »** — Le *lait de beurre*, plus connu aujourd'hui sous le nom de *babeurre*, a été employé longtemps avant que l'attention du corps médical ait été appelée sur les avantages que son emploi peut présenter dans la diététique infantile. Mais le lait de beurre vendu autrefois, employé en dehors de tout contrôle médical, était simplement un sous-produit de laiterie épaissi avec de la gélatine ou de la fécule et circulant à bas prix dans la population nécessiteuse. Nous avons cru devoir appeler à cette époque l'attention des hygiénistes sur les inconvénients que présentait la consommation d'un pareil produit vendu d'ailleurs sous un nom prêtant à confusion (*Journal de pharmacie et chimie*, 1er janvier 1895).

3° **Essai du beurre et dosage des acides gras** (*Journal de pharmacie et chimie*, janvier et février 1894). — Nous avons montré dans ce travail qu'il conviendrait de prendre pour base de la non-volatilité des acides (dits fixes) la température de 75 degrés : la température de 100 degrés altérant manifestement les produits et fournissant des résultats extrêmement variables.

Pour l'analyse des beurres, des crèmes et autres dérivés du lait, comme pour celle du lait lui-même, nous avons conseillé de supprimer la dessiccation prolongée avant l'épuisement par un dissolvant

approprié. Nous enlevons l'eau en mêlant simplement le produit, (beurre, crème ou lait partiellement évaporé) avec un sel anhydre (sulfate de chaux, phosphate de soude) qui s'empare de l'eau et donne au produit une forme pulvérulente se prêtant particulièrement bien aux épuisements (on a conseillé depuis, dans le même but, l'emploi du sulfate de soude anhydre).

Pour le cas du lait, nous séparons d'abord par centrifugation toute la crème, sur laquelle nous opérons ensuite comme il vient d'être dit.

Pour la recherche des falsifications du beurre, nous conseillons de saponifier le produit et d'isoler les acides gras par précipitation fractionnée, en présence d'un excès d'éther de pétrole. Les portions extrêmes, soumises aux essais habituels (indice d'iode, réfractométrie, etc.), soulignent par leurs divergences avec les chiffres habituels la falsification qui ne peut être reconnue sur un essai global.

4° **Doit-on proscrire le lait des vaches hollandaises.** — Nous avons démontré que le lait, même dans les conditions physiologiques, était caractérisé par la constance des indices physiques du lactoplasma et par l'extrême variabilité des indices chimiques, l'indice beurre en particulier. Ce dernier indice a cependant été considéré jusqu'à ce jour comme le principal critérium de pureté d'un lait : de là, l'ostracisme dont les hygiénistes ont cru devoir frapper le lait des vaches hollandaises. Ce qu'il conviendrait de proscrire, c'est *tout lait produit en dehors des conditions physiologiques*, les laits trop gras aussi bien que les laits trop pauvres en beurre.

Toutes choses égales d'ailleurs, *un lait trop gras est plus nuisible qu'un lait pauvre en beurre* mais satisfaisant pour le taux des autres éléments. Les résultats obtenus avec le lait écrémé et avec le babeurre montrent bien que le beurre est l'élément le plus indigeste du lait, pour les organismes débilités tout au moins (voir à ce sujet nos divers articles dans le *Journal de pharmacie et de chimie* et la *Tribune médicale* ainsi que nos communications aux *congrès* de chimie et d'hygiène alimentaire).

**2. — La Saponine dans les produits alimentaires**

Communication et discussion au *Congrès de chimie appliquée*

*de 1900* sur l'emploi des saponines, corps relativement toxiques, dans la fabrication des limonades gazeuses, des crèmes instantanées, des émulsions et de divers autres produits alimentaires ou pharmaceutiques.

### 3. — Recherches sur les aliments phosphatés naturels (*Tribune médicale*, 1894-1905-1906).

Ces recherches ont eu pour point de départ une observation du Dr Worms sur le parti que l'on peut tirer des amandes douces dans l'alimentation des diabétiques. Nos essais ont montré que les amandes constituaient un aliment exceptionnellement riche en azote et en phosphore. Le taux phosphorique des cendres, rapporté à 100 parties de pulpe d'amandes, ne s'élève pas à moins de de 1 o/o, et le tourteau dégraissé, qu'il est facile de transformer en pains, galettes ou biscottes alimentaires, renferme plus de 2 o/o de phosphore calculé en acide phosphorique.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux que nous a fournis l'analyse des rations alimentaires à base de fenugrec et de millet, très riches en lécithine, employées couramment par les matrones tunisiennes pour le gavage méthodique des jeunes filles prêtes à se marier. Celles-ci acquièrent ainsi, en quelques semaines, l'embonpoint considéré dans leurs pays comme la suprême élégance.

Nous estimons que la médecine pourrait mettre à profit ces observations pour le traitement diététique des maladies de dénutrition (diabète, tuberculose). Les graines, dans lesquelles la nature a concentré tout ce qui est utile au développement rapide du jeune organisme végétal, mettent ainsi à notre disposition des réserves phosphoriques éminemment assimilables qu'aucun produit artificiel ne saurait remplacer.

VI

# PHYSIOLOGIE NORMALE & PATHOLOGIQUE

### 1. — Vératrines, Saturnisme

Toutes nos recherches d'analyse immédiate et de toxicologie ont eu pour but de contribuer à la solution de quelques problèmes de physiologie normale ou pathologique. Nous nous dispenserons donc d'insister à nouveau sur les résultats que nous ont fournis en particulier nos études sur les *vératrines* et sur le *saturnisme*, étndes complexcs dans lesquelles nous avons abordé tous les points intéressant l'artmédical. (Voir plus haut).

### 2. — Curare

Nos études sur le *curare*, en collaboration avec MM. Dnquesnel et Laborde, ont montré la complexité des extraits commerciaux et l'avantage qu'il y aurait pour le médecin praticien aussi bien que pour le physiologiste à pouvoir compter sur l'usage d'un curare type nettement défini, desideratum qui paraît avoir été résolu au prix de mille difficultés par MM. Duquesnel et Millot. L'antagonisme du curare et des processus spasmodiques ou tétanisants de diverses origines, démontré par M. J.-V. Laborde, sera certainement mis à profit par la thérapeutique quand ces notions auront été vulgarisées (*Acad. méd.*, déc. 1890).

### 3. — Anesthésie chloroformique

Dans une note présentée en collaboration avec M. Laborde, nous avons insisté sur les avantages que présenterait l'emploi *d'un mélange de chloroforme et d'éther* susceptible de s'évaporer sans dissociation appréciable (*Académie de médecine*, 19 juin 1894). Dans une publication ultérieure (*Trib. méd.*, 1906) nous avons insisté sur les *effets tardifs du chloroforme.*

### 4. — Peptones physiologiques

Nous avons conseillé de substituer, aux sucs organiques ne présentant qu'une faible portion des éléments actifs des tissus physiologiques et pathologiques, les *peptones* préparées avec ces mêmes tissus et représentant leur dissolution presque complète. Les essais cliniques, faits dans différents services de l'hôpital Tenon et vérifiés par l'expérimentation physiologique, ont montré que les peptones préparées avec les glandes à sécrétion interne (thyroïde, surrénale, thymus, foie, testicule, rein, ovaire, etc.), avec certains tissus normaux et pathologiques, et avec les sangsues, sont douées d'une extrême activité. Nous pensons qu'on pourrait de même employer les peptones des tissus d'animaux vaccinés contre certaines affections, ou d'animaux naturellement réfractaires.

Ces peptones trouvent une autre application pour la préparation de bouillons de cultures électifs (*pli cacheté déposé à l'Académie de médecine et ouvert le 24 mars 1896*).

Un argument en faveur du bien-fondé de nos conceptions peut être tiré de ce fait que des travaux ont été postérieurement dirigés avec succès dans la même voie, ainsi qu'en témoigne une communication de M. Dastre, à la Société de Biologie, sur la dissolution papaïque des tissus.

### 5. — Localisation du glycogène dans les tissus normaux et pathologiques

Nous nous sommes attachés, M. Lœper et moi, à vérifier par un dosage direct les résultats donnés par l'étude histologique des localisations du glycogène dans les tissus normaux et pathologiques. Nos recherches confirment pleinement les remarquables travaux du Dr Brault, et plus particulièrement la localisation du glycogène dans les tissus et dans les tumeurs à développement rapide (Meillère et Lœper : *Société de Biologie*, mars 1900 et février 1901). Nous avons également constaté que les vers intestinaux, les ténias en particulier, contenaient une quantité très considérable de glycogène.

### 6. — Inosurie expérimentale

Les recherches que nous avons entreprises, M. Lucien Camus et moi, semblent établir que la glycosurie est toujours accompagnée à une période ou une autre de son évolution, par une phase d'inosurie, argument en faveur de la thèse de la parenté biochimique de l'inosite et des sucres qui nous a été suggérée par le rapprochement de différentes constatations cliniques et expérimentales (Meillère : *Société de Biologie, Congrès de chimie appliquée et Journal de pharmacie*, 1906. — Meillère et L. Camus : *Société de Biologie*, juillet 1906).

### 7. — Rôle de l'inosite dans l'organisme végétal

L'extrême dissémination de l'inosite dans le règne végétal, établie par les expériences de nos devanciers et par les nôtres, montre que ce corps joue certainement un rôle dans le métabolisme des hydrates de carbone, au moins au cours de certaines phases végétatives (*Congrès de chimie de Rome*, 1906, et *Journal de pharmacie*, 1906).

## VII

# SÉMÉIOLOGIE

*Généralités.* — Toutes nos recherches de chimie médicale ont contribué à élucider quelques points de séméiologie. Il est évident, en effet, que la notion des *indices et rapports urinaires,* sur laquelle nous avons insisté à plusieurs reprises, apporte au diagnostic le concours le plus précieux. Nos recherches sur la localisation des poisons métalliques et organiques peuvent également être mises à contribution dans le même but. Nous ne mentionnerons donc ici que les publications se rapportant d'une façon toute spéciale à cette branche de l'art médical.

### SÉMÉIOLOGIE URINAIRE

**Variations du rapport des albumines urinaires (sérine et globuline au cours de diverses affections** (*en collaboration avec M. Lœper : Société de Biologie,* 9 février 1901).

Nos observations ont porté sur 50 cas d'albuminurie de causes très variables, dont 11 cas de dégénérescence amyloïde des reins vérifiée par l'autopsie, 24 néphrites chroniques, pour la plupart saturnines, 5 néphrites aiguës syphilitiques, pneumoniques ou rhumatismales, 11 éclampsies et diverses autres affections.

Les dosages effectués par notre méthode (centrifugation) ont montré qu'il existe dans chaque catégorie des variations si considérables du rapport des albumines qu'il est impossible de tirer de ce rapport la moindre indication diagnostique.

### 2. — Rétention des chlorures

Nos recherches montrent que la rétention des chlorures existe dans une foule d'affections où elle a été jusqu'ici méconnue Nous citerons en particulier la colique de plomb, les vomissements

incoercibles de la grossesse, l'appendicite aiguë, l'ostéomyélite, etc. (*Société de Biologie*, 18 oct. 1902. — *Thèse de M. Pierrehugues*, 1902).

Nos recherches sur ces différents points ont d'ailleurs été confirmées de plusieurs côtés.

### 3. — Pouvoir réducteur des humeurs et des tissus

L'exagération du pouvoir réducteur des tissus, qui se traduit cliniquement par l'augmentation du pouvoir réducteur des urines, peut être mesurée par la méthode au permanganate dont nous pouvons revendiquer la paternité (*Tribune médicale*, 1897-1900. *Société de Biologie et Congrès de chimie appliquée*, 1900-1906).

Nos recherches sur ce point ont montré que le rapport du permanganate consommé à l'urée était constamment au-dessus de la moyenne (75) dans la tuberculose, qu'il s'exagérait considérablement au cours de certaines cachexies, et qu'il atteignait son chiffre le plus élevé dans les vomissements incoercibles de la grossesse. Il augmente aussi, bien entendu, au moment des décharges chlorurées, soulignant ainsi le parallélisme qui existe généralement entre la rétention des chlorures et celle des déchets incomplètement oxydés.

La détermination de l'indice permanganique et du rapport uréo-permanganique apporte donc un élément d'appréciation de l'élimination des déchets, c'est-à-dire une évaluation du processus d'oxydation et de la perméabilité rénale : Sur ce dernier point, la comparaison entre le pouvoir réducteur du sang (débarrassé des albumines) et le pouvoir réducteur des urines offre le plus grand intérêt.

L'indice de brome et le rapport uréo-bromique donnent également de précieuses indications, pour le diagnostic de certaines tuberculoses latentes (distinction entre le rhumatisme aigu et l'arthrite tuberculeuse aiguë).

### 4. — Réduction anormale de la liqueur de Fehling

Lorsque l'on a eu soin d'éliminer toutes les causes de réduction d'origine alimentaire ou médicamenteuse (pentosurie alimentaire et glycuronurie médicamenteuse), la constatation d'une réduction anormale indique l'existence d'une trace de corps réducteur

(glucose, acide glycuronique, lactose, pentose) en présence d'un excès de bases créatiniques, circonstance qui se rencontre fréquemment chez les hépatiques (et plus particulièrement chez les hypohépatiques de Gilbert et Lereboullet), et chez les diabétiques intermittents, au cours des périodes de rémission (*Tribune médicale*, 1904 et 1905).

### 5. — Formule urinaire dans diverses affections

En dehors des faits déjà signalés sous les titres précédents, nous avons pu déterminer la formule urinaire dans un certain nombre d'affections (maladies de Recklinghausen, ostéomalacie, arthrite tuberculeuse, entre autres), et dans certains états physiologiques (grossesse, par exemple).

### 6. — Régime d'épreuve, ration azotée minima

Nous avons insisté à plusieurs reprises sur ce fait que l'excrétion urinaire est en grande partie sous l'influence du taux des ingesta, et qu'il convient en conséquence d'instituer un régime d'épreuve bien défini avant de songer à recueillir les urines et à déterminer les constantes d'élimination d'un sujet. Nous avons montré également qu'il convenait de recueillir les urines d'une période de quarante-huit heures, pour apprécier aussi bien les éliminations absolues que les rapports urinaires, certains sujets présentant des variations diurnes considérables. Nous nous sommes également préoccupé de la ration azotée minima, question actuellement à l'ordre du jour (*Tribune médicale*, 1897, 1905).

### 7. — Acétonurie

L'acétonurie nous a paru être un signe diagnostique de grande valeur dans plusieurs affections, en particulier dans le rhumatisme tuberculeux et dans l'obstruction intestinale infantile (voir plus loin le dosage rigoureux de l'acétone à l'état d'iodoforme).

VIII

# CHIMIE ANALYTIQUE

## CHIMIE GÉNÉRALE

Bien que toutes nos recherches de chimie analytique aient eu plus spécialement en vue la solution de problèmes de chimie médico-pharmaceutique, quelques notions d'une portée plus générale peuvent en être dégagées. Nous voulons parler de ce qui concerne les applications à la chimie générale de quelques méthodes nouvelles telles que *la centrifugation, la perforation, le chauffage en étuves réglées, les graphiques analytiques, les indices et rapports analytiques, etc.*

### 1. — Analyses par centrifugation

(*Tribune médicale*, 1899. — *Bull. de la Soc. chimique*, 1899. — *Congrès de chimie appliquée*, Paris 1900. — *Société de Biologie*, 1900 et 1901. — *Journal de pharmacie*, 1901 et 1906).

Nous avons proposé de substituer aux filtres des tubes à centrifuger, soigneusement tarés, dans lesquels s'effectuent les différentes phases d'un dosage gravimétrique : *précipitation, lavage par décantation, dessiccation et pesée.*

Ce mode opératoire, d'une application générale, présente une grande supériorité pour effectuer le lavage des précipités très ténus, qui ont une tendance à traverser les filtres quand la teneur saline des liqueurs diminue au cours des lavages.

Les précipités de sulfate de baryte, de chlorure d'argent, d'oxalate de chaux, entre autres, peuvent être lavés rapidement sans chauffage préalable ou dépôt prolongé du liquide.

Mais c'est surtout dans la séparation des précipités gélatineux, que cette technique présente une grande supériorité sur les filtrations au papier.

A titre d'exemples, voici quelques dosages pour lesquels la centrifugeuse nous a rendu de grands services :

1° Séparation du fer et du manganèse (analyse des bauxites), le fer est dosé à l'état de phosphate en liqueur acétique ;

2° Précipitation de l'acide phosphorique à l'état de phosphomolybdate, à froid, ou à 37°, par conséquent sans entraînement d'acide molybdique ; (pesée ou détermination volumétrique ultérieures) ;

3° Détermination rigoureuse du plâtrage des vins ;

4° Dosage des sulfates par la méthode volumétrique : séparation rapide des précipités de sulfate et de chromate de baryte ; réduction par le sulfate ferrosoammonique et titrage définitif au permanganate ;

5° Hydrologie : séparation de la chaux à l'état d'oxalate et évaluation volumétrique par le permanganate ;

6° Lavage et pesée des sulfures métalliques, des oxydes et phosphates de fer, de zinc, de manganèse, d'alumine, d'urane, des fluosilicates et autres précipités gélatineux ;

7° Dosage des sucres réducteurs par pesée du précipité d'oxydule ou de cuivre réduit (Meillère et Chapelle) ;

8° Réduction du chloroplatinate de potasse par l'aluminium et pesée du platine ;

9° Réduction des composés mercuriques par le chlorure d'étain et pesée du mercure ;

10° Analyses cliniques : urine, lait, liquides pathologiques :

*a*) Séparation rapide de l'acide urique à l'état d'urate d'ammoniaque ou d'urate cuivreux ;

*b*) Dosage des chlorures par le nitrate d'argent ;

*c*) Séparation de l'albumine totale par l'acide trichloracétique ; séparation de la sérine seule dans le liquide privé de globuline par le sulfate d'ammoniaque ;

*d*) Séparation rapide des sulfates dans les urines et dosage ultérieur du soufre sulfoconjugué ;

*e*) Analyse du lait par le procédé Adam : précipitation de la caséine dans liquide hydroalcoolique, par l'acide trichloracétique.

En résumé, la centrifugeuse présente sur la filtration au papier les avantages suivants :

1° Lavage avec le minimum de liquide ;

2° Atténuation de l'action de l'oxygène ;

3° Suppression de la calcination du filtre et des opérations ultérieures qu'elle entraîne ;

4° Possibilité de séparer les précipités formés au sein de liqueurs filtrant mal ou attaquant les papiers.

La méthode peut à la rigueur s'appliquer à l'isolement d'un précipité devant subir une calcination avant la pesée. Il faut alors laver par centrifugation, puis entraîner le précipité sur un filtre ou dans une capsule tarée au moyen d'un liquide facile à séparer par évaporation.

La centrifugation rend également de grands services en *analyse immédiate*. Elle permet en effet d'effectuer rapidement les défécations ou précipitations de toute nature. Elle offre un moyen rapide de détruire les émulsions qui immobilisent si souvent l'opérateur dans les recherches de ce genre.

## 2. — Épuisement des liquides par perforation

La perforation, que nous avons citée à plusieurs reprises dans cet exposé, consiste dans l'épuisement d'un liquide aqueux au moyen d'un autre liquide non miscible qui se condense d'une façon continue, soit à la surface supérieure de la liqueur à épuiser (cas d'un liquide plus lourd que l'eau), soit à son niveau inférieur (cas d'un liquide plus léger), et se trouve par cela même forcé de traverser toute la colonne de liquide aqueux. La continuité de la condensation, facilement réalisée au moyen du dispositif habituel des appareils à épuisement continu par l'éther et par le chloroforme, permet d'extraire complètement les substances solubles dans le liquide dont on provoque le passage continuel au sein de la solution à épuiser.

Nous avons perfectionné le dispositif ordinaire afin d'augmenter considérablement le chemin parcouru par les gouttelettes condensées et afin de multiplier ainsi les points de contact des deux liquides. Ce nouveau dispositif a été appliqué par nous aux recherches de toxicologie (extraction des sels de mercure par l'éther), à l'hydrologie et à l'hygiène alimentaire (dosage de l'acide borique, de l'acide salicylique), à l'urinologie (isolement des acides biliaires, de l'acide hippurique, des osazones solubles dans l'eau, etc.) ; il nous a toujours donné complète satisfaction.

Éther

FIG. 3

### 3. — Emploi en analyse des étuves à 35-37 degrés

Chaque laboratoire de chimie médicale ou pharmaceutique possède à l'heure actuelle des étuves destinées aux cultures, digestions artificielles, etc. Ces étuves peuvent rendre des services appréciables dans une foule d'autres circonstances. C'est ainsi que nous avons pu régulariser par leur emploi le dosage de l'acide phosphorique au moyen de notre réactif nitrosulfomolybdique. La précipitation du phosphomolybdate d'ammoniaque s'opère dans ces conditions avec la plus grande régularité. Le précipité, de composition bien déterminée, peut être recueilli, lavé et pesé par centrifugation, dans le tube même où s'est effectuée sa précipitation. Les précipitations de sulfate de baryte et d'oxalate de chaux s'obtiennent aussi très facilement dans ces conditions.

Mais l'application la plus importante des étuves à 35-37 degrés consiste dans *la préparation des résidus ou extraits secs de vin, de lait* (constante de Duclaux), *d'urine*, pour ne citer que les déterminations que l'on est amené à effectuer le plus fréquemment dans les laboratoires. Il suffit en effet de placer le liquide à évaporer dans un récipient en verre, en nickel, en argent ou en platine, *établi comme une boîte de Rietsch-Pétri*, et disposé dans un exsiccateur à vide placé lui-même dans l'étuve. Le tube qui permet d'effectuer le vide dans l'exsiccateur passe simplement par une des ouvertures destinées aux thermomètres; il rejoint au dehors un flacon de sûreté garni d'acide sulfurique et refroidi artificiellement au moyen d'un courant d'eau ou de gaz liquéfié (acide sulfureux, ammoniaque, chlorure de méthyle, air) ou plus simplement à l'aide de glace et de sel marin, par application du dispositif recommandé depuis longtemps par Grandval pour l'obtention rapide des extraits secs.

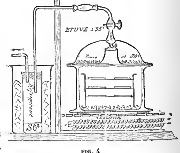



FIG. 4

L'évaporation terminée sur les deux segments de la boîte de Pétri, on ferme cette dernière et on la porte sur la balance.

Nous avons pu réaliser ainsi sans difficulté des dosages de glycérine qui demandent en général un temps considérable sans cet artifice opératoire (*Journal de pharmacie et de chimie*, 1902).

### 4. — Facteurs analytiques et graphiques

La méthode des graphiques permet seule d'exposer clairement certains résultats analytiques dont la valeur absolue dépend d'une foule de conditions expérimentales. On sait, en effet, que certaines réactions ne donnent des résultats comparables que dans des conditions de dilution et de température rigoureusement déterminées. Il est rare que le poids p de substance dosée soit donné par la formule simple $p = p' \times c$ ; dans une foule de cas, la formule devient $p = A + p'c$ ; parfois même elle est beaucoup plus compliquée. Nous pouvons citer trois dosages courants où l'emploi systématique d'un coefficient unique conduit à des résultats erronés, nous voulons parler du dosage de l'azote uréique ou ammoniacal par l'hypobromite, de l'évaluation des sucres réducteurs par pesée de l'oxydule, et de la précipitation de l'acide phosphorique au moyen du molybdate. Dans ces trois cas, un graphique, ou l'emploi d'une formule algébrique compliquée, permettent seuls de passer du résultat observé au corps dosé.

Cette observation s'applique *à fortiori* aux dosages colorimétriques, car il est établi depuis longtemps qu'il n'existe pas une proportionnalité rigoureuse entre l'intensité d'une teinte et la quantité de chromogène correspondante. On ne doit donc jamais se fier aux simples dilutions dont les indications doivent être corrigées par un certain nombre de déterminations directes permettant d'établir un graphique expérimental (*Journal de pharmacie*, 1902).

### 5. — Indices et rapports analytiques

Nous avons insisté à plusieurs reprises sur l'opportunité qu'il y avait à transporter en chimie médicale et pharmaceutique, pour l'analyse des complexes organiques (lait et urine en particulier), la notion des *indices et rapports analytiques* couramment employée

dans les essais commerciaux. C'est ainsi, qu'au lieu de calculer en créatine ou en acide urique, par exemple, le pouvoir réducteur d'une urine vis-à-vis du permanganate, comme cela a été proposé, nous nous bornons à dire que l'urine de vingt-quatre heures consomme N grammes de permanganate dans les conditions que nous avons soin de préciser: N devient *l'indice permanganique* de l'urine. Les rapports $\frac{N \times 100}{Az\ U}$ et $\frac{N \times 100}{Az\ T}$ expriment la quantité du permanganate réduit contre 100 parties d'azote uréique ou d'azote total.

C'est surtout quand il s'agit de formuler le résultat obtenu par une méthode contestée — le dosage de l'urée par le réactif hypobromique, par exemple — que la notion des indices rend un réel service. Il suffit, en effet, de remplacer en pareil cas l'énoncation contestée : *dosage de l'urée*, par la suivante : *détermination de l'indice uréohypobromique évalué en azote ou en urée* qui ne préjuge en rien la question et met tout le monde d'accord.

C'est par application du même principe que l'on exprimera les résultats fournis par le dosage du sucre sous la rubrique *indice saccharimétrique*.

Ce mode d'interprétation des résultats analytiques a été préconisé par nous dans plusieurs communications (*Société de Biologie*, mars 1900. — *Congrès de chimie appliquée*, Paris, 1900. — *Tribune médicale*, 1900-1904-1905. — *Congrès de chimie appliquée* Rome, 1906).

## ANALYSE MINÉRALE (*procédé particulier*)

### 1.— Essai des acides chlorhydrique et azotique

L'exécution de quelques recherches délicates exige l'emploi d'acides rigoureusement exempts de certaines impuretés, tel que l'acide sulfurique ou l'arsenic, qui souillent fréquemment les acides chlorhydrique et nitrique dits « purs » du commerce. Il ne faut pas songer à déceler directement cet acide sulfurique par ses réactions habituelles ; l'acidité du milieu s'y oppose. Ce n'est qu'après l'évaporation de l'acide partiellement neutralisé que l'on peut songer à effectuer sûrement cette recherche (*Journal de pharmacie et chimie*, 1er février 1896).

## 2. — Réactif nitrosulfomolybdique

L'addition d'une petite quantité d'acide sulfurique au réactif habituellement employé assure sa conservation indéfinie. Un tel réactif peut même être maintenu longtemps au bain-marie sans abandonner trace d'acide molybdique.

Cette circonstance permet d'effectuer le *dosage direct de l'acide phosphorique* dans des conditions de rigueur absolue, sans avoir à passer par l'essai complémentaire au phosphate ammoniaco-magnésien.

Elle permet également *la recherche et le dosage de l'arsenic* par le réactif molybdique. On sait, en effet, que l'arsénio-molybdate ne devient réellement insoluble qu'après une longue digestion au sein d'un excès de réactif, c'est-à-dire dans des conditions où le réactif ordinaire se décompose infailliblement (*Journal de pharmacie et chimie*, 15 janvier 1896).

Notre réactif molybdique peut être employé pour *la recherche toxicologique de l'arsenic* dans les cendres d'organes. En pareil cas, la présence des phosphates favorise la précipitation de l'arsenic par une sorte d'entraînement.

## 3. — Dosage par entraînement des composés minéraux contenus en petite quantité dans une liqueur

Nous sommes arrivé à retrouver sûrement et à doser les plus petites quantités de composés minéraux contenues dans une liqueur qui ne peut, pour une raison ou une autre, être réduite à un petit volume (eaux salines, eaux mères).

La technique que nous suivons en pareil cas consiste à précipiter les corps en question par d'autres corps qui ont la propriété *de les entraîner* au moment où on réalise leur précipitation par un artifice approprié. C'est ainsi que le sulfure de cuivre entraîne facilement les plus petites traces de plomb, de mercure ou de zinc, même en liqueur acide, et que les oxydes de fer et de manganèse s'emparent de l'arsenic, pourvu toutefois que, dans ce dernier cas, la *précipitation se fasse lentement*, condition qui se trouve réalisée quand on part des sels de fer et de manganèse au minimum et que l'on effectue lentement leur oxydation. C'est d'ailleurs ainsi que les

choses se passent dans les eaux minérales ferrugineuses et arsenicales, quand on n'a pas soin de pratiquer l'embouteillage en évitant tout contact de l'air. C'est pour cette raison également que l'analyse des dépôts ocreux formés à l'émergence des sources permet de déceler une foule de corps (arsenic, cuivre, zinc, fluor, bore, baryte, strontiane) que l'on retrouverait difficilement dans l'eau minérale, même en évaporant de grandes quantités de cette dernière.

L'entraînement par la baryte, préconisé par A. Gautier et par H. Causse, fournit également de précieuses indications, à condition toutefois de partir d'*une baryte rigoureusement purifiée* par l'opérateur lui-même, le produit commercial étant toujours souillé par une foule de substances étrangères, cause fréquemment de grossières erreurs. Il convient donc de purifier ce réactif avec autant de soin que le sel de cuivre dont nous préconisons plus haut l'emploi pour des essais du même ordre.

**4. — Recherche de l'arsenic.** — Voir plus haut, au titre Hydrologie ainsi qu'au paragraphe précédent, les modifications apportées à la recherche de cet élément. Nous décrirons seulement ici l'appareil employé pour l'isolement et le dosage pondéral de l'arsenic.

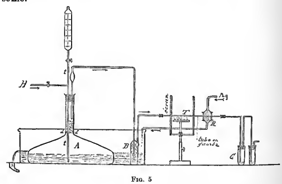



Fig. 5

DISPOSITIF POUR LA RECHERCHE ET LE DOSAGE DE L'ARSENIC

A, flacon surbaissé, à atmosphère limitée, dans lequel le liquide arsénical réagit sur le zinc ou sur l'aluminium (purs ou tout au moins rigoureusement exempts

d'arsenic) — dd, petit diaphragme préparé avec une lame de zinc pur, percée d'un trou par lequel entre à frottement le tube tt ; sur ce diaphragme se trouvent disposés quelques copeaux de zinc (ou d'aluminium) sur lesquels se fixent et réagissent les gouttelettes acides entraînées mécaniquement ; la condensation de celles-ci s'achève dans le flacon B. — H, ajutage latéral permettant de balayer l'atmosphère de l'appareil, au début et à la fin de l'opération, au moyen d'un courant d'hydrogène pur. — T, tube en quartz de 2 millimètres de diamètre, chauffé à la partie antérieure et refroidi à la partie postérieure par un artifice quelconque (réfrigérent à eau ou bande de feutre dont une extrémité trempe dans l'eau). — C, tubes témoins contenant, le premier, de l'azotate d'argent, le second, du chlorure de platine, en solution, destinés à retenir l'hydrogène arsénié entraîné par un dégagement mal réglé. Dans une opération bien conduite, ces deux tubes ne doivent pas présenter trace de réaction réductrice.

## 5. — Dosage du plomb par électrolyse.

Nous appliquons pour ce dosage la méthode du professeur Riche, en tenant compte des observations développées plus haut à l'article *Saturnisme*. Nous rappellerons simplement ici que plusieurs corps, l'acide phosphorique en particulier, contrarient la précipitation du plomb à l'état d'oxyde puce, et qu'il faut toujours (même s'il s'agit simplement d'une eau) séparer au préalable le plomb à l'état de sulfure en l'entraînant au besoin au moyen d'une certaine quantité de cuivre ou de mercure ajouté préalablement à la liqueur.

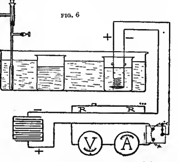


FIG. 6

L'électrolyse doit être faite à une température qui ne doit pas dépasser 35-40 degrés, dans 100 centimètres cubes de liquide renfermant au plus 1/20 en volume d'acide nitrique *non nitreux*. Il convient d'employer pour l'électrolyse *un seul élément Bunsen* au bichromate (ou mieux un accumulateur) pour ne pas dépasser 2 volts.

La résistance doit être graduée de manière à ne pas atteindre un ampérage de plus de 1/10 d'ampère. Dans ces conditions, le dépôt s'effectue en six heures en moyenne, sur une spirale construite avec un fil de platine de 1 millimètre de diamètre, du poids de 5 grammes, fixée à l'anode par une simple ligature en fil ordinaire ; l'autre électrode étant constituée par un couvercle de creuset, en platine, raccordée de même à l'extrémité de la cathode. Ces

deux petites armatures, d'un poids peu élevé, peuvent être pesées avec la plus grande précision.

## ANALYSE ORGANIQUE (*Procédés spéciaux*).

**1. — Dosage des sucres réducteurs par pesée de** l'oxydule **cuivreux,** *Méthode Meillère et Chapelle* (*Bull. Soc. chimique*, mai 1899).

La pesée de l'oxydule, recommandée par Soxhlet, Allihn, Seiger, Hœnig et Jesser, présente de réelles difficultés quand on s'adresse aux procédés de filtration. Elle s'effectue au contraire avec la plus grande facilité quand on se borne à recueillir le précipité comme nous l'avons conseillé, dans le tube même où la réduction s'est opérée. Réduction, lavage par décantation, dessiccation et pesée peuvent ainsi être faits sans transvasement, par conséquent sans la moindre perte.

Les seules précautions à observer sont les suivantes :

La liqueur de Fehling doit être préparée au moment même du dosage, soit en partant d'une poudre cuprotartrique que l'on dissout dans la lessive alcaline (*Tribune médicale*, 1899, p. 200, et 1904, p. 618), soit en mêlant les deux liqueurs (cuprique et tartro-alcaline) dans le tube même de la centrifugeuse. Nos derniers essais ont été faits avec une liqueur de Fehling glycérique préparée extemporanément au moyen des deux solutions suivantes :

| | | |
|---|---|---|
| A) | Sulfate de cuivre. . . . . | 40 |
| | Eau distillée, q. s. p. . . . | 500 |
| B) | Glycérine. . . . . . . . | 100 |
| | Soude pure. . . . . . . | 150 |
| | Eau, q. s. p. . . . . . . | 500 |

Quand on n'a pas à craindre la formation de précipitations étrangères, ou quand on remplace la pesée par une détermination volumétrique ou colorimétrique, on a intérêt à employer les liqueurs carbonatées qui fournissent un poids d'oxydule plus considérable et permettent d'effectuer plus sûrement le dosage de sucres réducteurs en présence des sucres hydrolysables non réducteurs, ces derniers n'ayant pas, dans ces conditions une action sensible sur la liqueur cuproalcaline.

Le dosage des sucres réducteurs par pesée des corps réduits dans le tube d'une centrifugeuse a fait l'objet d'une thèse présen-

tée par un de nos élèves, M. le Dr Philippe Chapelle. Un résumé de ce travail a été publié dans les *Annales de chimie analytique* (15 février 1900).

**2. — Evaluation colorimétrique et volumétrique d'une très faible précipitation de la liqueur de Fehling ; dosage clinique rapide.**

Il peut arriver qu'un essai donne une réduction si faible que le précipité d'oxydule réuni par centrifugation soit à peine appréciable même à la loupe. Dans ces conditions, on donne à la réaction une intensité considérable en mettant à profit une observation que nous avons faite touchant la transformation des molybdates en bleu de molybdène au contact de l'oxydule de cuivre (*Journal de pharmacie et chimie*, 15 mars 1901). Le bleu de molybdène est évalué colorimétriquement, ou dosé volumétriquement au moyen du permanganate.

Dans ces essais, il peut être avantageux de faire usage d'une solution cuproalcaline plus sensible que la liqueur ordinaire. On obtient une liqueur de ce genre en ajoutant à 100 centimètres cubes de solution saturée de sel marin 10 centimètres cubes de liqueur de Fehling. Il suffit de verser à la surface de ce réactif bouillant une légère couche du liquide à examiner ; la moindre réduction est ainsi mise en évidence avec la plus grande netteté.

Pour les recherches que nous avons faites en commun, M. le Dr Worms et moi (*Bull. Acad. méd.*, 5 décembre 1893), nous avons employé dans le même but la liqueur de Causse ou liqueur de Fehling ferrocyanurée, en prenant pour indice final de la réaction, non pas la décoloration de la liqueur, terme parfois difficile à saisir, mais la coloration intense des liqueurs avec précipitation grisâtre que provoque un léger excès de réducteur.

Nous croyons avoir été le premier à indiquer cette très légère modification à la technique recommandée par H. Causse. Nous estimions, M. Worms et moi, que ce procédé simplifié pouvait être mis entre les mains des malades, comme le procédé de Duhomme, sur lequel il présente de grands avantages. Un diabétique, pouvant journellement évaluer les variations de son sucre urinaire, règle facilement son régime en conséquence et se met à l'abri des accidents aigus.

Le procédé convient également pour le médecin qui désire con-

naître rapidement, au lit même du malade, le teneur en sucre d'une urine. En pareil cas, l'emploi d'une poudre cuprotartrique dissoute au moment du besoin dans un léger excès de lessive de soude ferrocyanurée, nous paraît être extrêmement pratique, et élimine les causes d'erreurs introduites par l'usage d'une liqueur de Fehling préparée à l'avance et éminemment altérable (*Trib. méd.*, 30 mai 1889).

**3. — Titrage de l'iode dans l'iodoforme et dans quelques corps iodés : évaluation pondérale de l'acétone** (*Répertoire de pharmacie*, 10 mars 1898).

Nous avons montré dans cette communication que le traitement de l'iodoforme par l'acide nitrique et le nitrate d'argent dans un simple matras à essayeur ouvert, fonctionnant à reflux grâce à la condensation qui se produit dans son col, suffisait à assurer la destruction du produit et à la fixation de l'halogène sur l'argent. Ce procédé, qui constitue une simplification de la technique de Carius, peut être appliqué à une foule de dérivés iodés organiques ; il se prête par voie indirecte, au dosage pondéral de l'acétone, ainsi qu'à l'essai des pansements iodoformés.

**4. — Dosage du chlore dans les composés organiques et évaluation des chlorures en présence de matières organiques.**

Le chlore total de l'urine et des tissus peut être facilement évalué en suivant une technique analogue à celle qui vient d'être indiquée pour le dosage de l'iode. Le précipité de chlorure d'argent est recueilli, lavé, séché et pesé dans un tube à centrifuger.

Si rapide que soit cette méthode, elle ne convient guère aux essais cliniques dont les résultats doivent être obtenus en quelques minutes. En pareil cas, nous mettons à profit la décomposition facile du nitrate de chaux qui assure une destruction complète des matières organiques, sans perte de chlore. Dix centimètres cubes d'urine additionnés de 1 à 4 grammes de nitrate de chaux (suivant la teneur présumée en matières organiques) sont évaporés à siccité dans une capsule de porcelaine de 250 centimètres cubes, *à parois minces*. Dans ces conditions, une chaleur inférieure au rouge sombre provoque une décomposition complète du nitrate de chaux avec destruction des matières organiques, sans la plus petite déflagration

et par conséquent sans la moindre perte. Le résidu repris par l'eau se prête facilement à un dosage volumétrique des chlorures.

Le procédé a été appliqué par nous au dosage du chlore urinaire et à l'essai du suc gastrique (*Journal de pharmacie et de chimie*, 15 mai 1894 et *Bulletin de la Société chimique*, t. 23, p. 404).

Dans quelques analyses spéciales, nous avons substitué le nitrate de magnésie au nitrate de chaux.

**5. — Dosage du phosphore et du soufre en présence des matières organiques ; phosphore total et soufre total** (*Journal de pharmacie et chimie*, fév. 1902).

Nous conseillons de réaliser l'oxydation et la destruction de matières organiques, en vue du dosage du phosphore total, dans les liquides et dans les tissus, au moyen d'un traitement nitrique en présence de nitrate d'argent, avec intervention finale de notre réactif nitrosulfomolyhdique employé dans les conditions que nous avons précisées (*Journal de pharmacie et chimie*, oct. 1902).

Le traitement au nitrate de chaux peut également compléter une attaque par l'acide nitrique ; il permet de doser avec une égale facilité le phosphore, le soufre et le chlore totaux.

**6. — Dosage du lactose par le polarimètre** (*Tribune médicale*, 1897, p. 227).

Nous avons montré que le sous-acétate de plomb pouvait non seulement diminuer le pouvoir rotatoire d'une solution de lactose, comme cela a d'ailleurs été constaté de divers côtés, mais qu'il était même possible de changer le sens du pouvoir rotatoire en employant un excès suffisant de réactif. *Ce phénomène est uniquement dû à l'alcalinité du milieu*, et non pas à l'action de l'ion Pb, puisqu'il suffit de neutraliser les liqueurs pour rétablir la déviation normale du lactose.

## CHIMIE BIOLOGIQUE

### Tissus et humeurs

**1. — Note sur les peptones physiologiques** (peptones de glandes et de tissus. Voir titre VI : Physiologie).

**2. — Pouvoir réducteur des tissus et des humeurs** (sang, urine). (*Société de biologie,* mars 1900. — *Congrès de chimie appliquée,* 1900. — *Tribune médicale,* 1897-1900-1905).

Nous déterminons simplement la quantité de permanganate réduite à froid en milieu acide, dans l'unité du temps (1 heure), le réactif étant en notable excès. Nous appelons *indice permanganique de l'urine,* par exemple, la quantité de permanganate que réduirait dans ces conditions l'urine émise en vingt-quatre heures. Cet indice est ensuite comparé aux autres indices urinaires pour l'obtention de rapports urinaires (voir Séméiologie).

**3. — Dosage des sucres du sang** (*En collaboration avec le* Dr Chapelle. — *Journal de pharmacie et chimie,* mars 1901).

La méthode que nous proposons permet d'évaluer rigoureusement le pouvoir réducteur du sang vis-à-vis des liqueurs cuproalcalines, par pesée de l'oxydule après centrifugation. Le résultat est ensuite calculé en glucose. Cette méthode nous a permis d'étudier, avec M. Lœper, les variations du pouvoir réducteur du sang dans diverses affections, dans le diabète et dans la glycosurie expérimentale.

**4. — Dosage du chlore dans le suc gastrique** (*Bull. Soc. Chim.,* t. 23, p. 404. — *Tribune médicale,* 1900.)

Nous avons appliqué notre méthode de destruction des matières organiques par le nitrate de chaux au dosage du chlore contenu dans le suc gastrique. Nous avons insisté également dans cette note sur la notion des indices analytiques ne préjugeant en rien l'état réel des éléments dosés, état que nous ne connaîtrons peut-être jamais.

**5. — Analyse de tissus normaux et pathologiques. — Analyse de liquides séreux** (transsudats et exsudats).

Nous avons exécuté un très grand nombre d'analyses de *liquides séreux* (ascite, péricardite, pleurésie, hydrocéphalie, ascite chyleuse, etc.) qui ont été annexées aux observations médicales correspondantes et publiées de divers côtés, en particulier à la Société médicale des Hôpitaux.

Nous avons également effectué de nombreux dosages concernant

le *taux chloruré* des organes normaux et pathologiques, ainsi que la quantité de chlorure contenus dans la plupart des aliments. Ces résultats se trouvent consignés en grande partie dans les publications de M. le professeur agrégé Achard et de ses élèves, MM. Lœper et Laubry (voir *Monographies cliniques*, n° 40).

De nombreux dosages de *glycogène* se trouvent consignés dans les publications que nous avons faites en collaboration avec M. Lœper et dans un article de MM. Brault et Lœper (*Journ. phys. et path. gén.*, 15 mai 1904) contenant entre autres résultats les dosages de glycogène dans les vers intestinaux (ténia en particulier).

## UROLOGIE

### 1. — Généralités ; indices et rapports urinaires ; statique saline (chlorures, phosphates, sulfates).

L'analyse élémentaire ayant le grave inconvénient de ne pas être interprétée d'une manière uniforme par les urologistes, on ne peut rendre les résultats comparables qu'en cherchant à établir des *indices analytiques* et des *rapports*.

Nous appelons simplement indice analytique (indice urinaire pour le cas actuel) la quantité de réactif consommée par un volume connu d'urine (1000 centimètres cubes, ou l'urine des vingt-quatre heures) par analogie avec les indices déterminés sur les principes immédiats complexes, au moyen de réactifs s'adressant soit à une fonction chimique, soit à un groupe de fonctions. L'indice peut également être évalué par rapport à un corps connu sur lequel on fait agir le réactif dans les mêmes conditions de dilution et de température (voir plus loin « Urée »). Cette notion, d'un caractère éminemment pratique, a été développée par nous dans plusieurs communications (*Société de Biologie*, 1900. — *Congrès de chimie appliquée*, Paris, 1900, Rome 1906. — *Trib. méd.*, 1900).

C'est particulièrement en ce qui concerne l'interprétation des résultats fournis par le dosage des éléments minéraux que la notion des indices présente un intérêt capital.

Les groupements hypothétiques adoptés pour la représentation des résultats fournis par l'analyse élémentaire des complexes tels que les cendres des tissus et des humeurs, le résidu des eaux minérales, etc., sont établis d'une façon conventionnelle tenant plu-

tôt compte de la commodité de tel ou tel mode d'exposition que du plus ou moins de raison d'être de tel ou tel groupement au point de vue physique ou biologique. Etant donné qu'il doit y avoir partage de tous les éléments électronégatifs entre tous les éléments électropositifs, ou plutôt même une ionisation complète des éléments en solution, il vaudrait évidemment mieux ne pas préjuger l'existence de groupements purement hypothétiques.

C'est ainsi que dans le cas du *chlore urinaire*, qui peut exister simultanément à l'état d'acide libre, de sel organique et de sel minéral, on ne peut guère exprimer le résultat qu'en chlore libre (anion chlore) ou bien en chlore évalué en chlorure de sodium.

L'inconvénient des groupements hypothétiques apparaît encore avec plus de netteté quand on envisage la *statique saline des phosphates*, et surtout ce que les urologistes s'obstinent à appeler *l'élimination des phosphates terreux*.

Nous avons été le premier à appeler l'attention sur les inconvénients qui résultent de l'emploi de définitions aussi peu conformes à la réalité : Le prétendu dosage des phosphates terreux n'étant qu'un mauvais dosage des terres alcalino-terreuses entraînées par l'acide phosphorique quand on alcalinise les liqueurs, et l'élimination exagérée de ces soi-disant phosphates terreux indiquant simplement un degré intense de *calcinurie*, notion qui a d'ailleurs été développée après nous par plusieurs auteurs étrangers (Janovsky, Moraczewski, Tobler, entre autres).

En résumé, pour toutes les analyses qui intéressent le biologiste, il y aurait avantage à ne considérer que les résultats de l'analyse élémentaire exprimés en *ions*, ou *restes électronégatifs* (*cathions*) et *restes électropositifs* (*anions*), c'est-à-dire d'une part, Cl, $SO^4$, $P^2O^4$, d'autre part, K, Na, Ca, Mg considérés comme autant d'indices analytiques. A ces résultats, pourraient d'ailleurs être annexés sans inconvénient, quelques évaluations très simples nettement présentées avec leur caractère hypothétique (chlore calculé en NaCl, $SO^4$ évolué en sulfate de soude). (*Tribune médicale*, 1897-1905. — *Société de Biologie*, décembre 1901).

## 2. — Déterminations des indices physiques de l'urine

Les considérations que nous avons développées concernant les indices chimiques fournis par l'analyse élémentaire s'appliquent *a fortiori* aux indices physiques : densité, pouvoir réfringent, pouvoir

rotatoire, indice cryoscopique, tension superficielle, conductibilité, etc.

Nous avons insisté à maintes reprises sur l'emploi exclusif de la balance de Dalican-Mohr-Westphal pour la détermination des densités. Cet instrument permet seul d'obtenir des résultats comparables surtout avec les liquides présentant un certain degré de viscosité. La notion précise de la densité ainsi introduite en urinologie peut dans bien des cas remplacer l'essai cryoscopique.

Nous avons conseillé de déterminer la *tension superficielle* en faisant usage du compte-gouttes de Duclaux (ou de l'appareil plus récent de M. Yvon), et en donnant simplement le nombre de gouttes fourni par 5 ou 10 centimètres cubes d'urine. Nous avons démontré que les variations de ce chiffre pourraient être dues à une foule de causes et ne mesuraient pas uniquement l'excrétion des produits biliaires, (*Société de Biologie*, 1901).

Nous nous sommes élevé contre l'emploi trop exclusif de *l'indice cryoscopique* pour la détermination de la perméabilité rénale. Nous estimons que les déterminations plus rapides de la densité, (par la balance) du pouvoir réfringent et de la tension superficielle (au compte-gouttes) fournissent des indications au moins équivalentes, *mais de simples indications*, dont le sens doit être contrôlé par l'analyse chimique proprement dite.

La détermination du *pouvoir réfringent* nous paraît appelée à prendre une place importante dans les essais urinologiques grâce à l'emploi des appareils simplifiés et rigoureusement précis que fournissent actuellement les constructeurs. Par contre, nous estimons que la trop grande sensibilité des déterminations de *résistivité électrique* doit les faire exclure pour le moment du cadre des essais cliniques.

### 3. — Evaluations globales. — Résidu sec, acidilé, déchets ou non dosé urinaire, pouvoir réducteur.

Pour la détermination du *résidu sec*, nous estimons que seule l'évaporation dans le vide, à 35-37 degrés, fournit des résultats constants (*Tribune médicale* et *Journal de pharmacie*, 1895, *Journal de pharmacie*, octobre 1902). Dans toute autre condition il peut y avoir perte sensible d'urée.

Nous conseillons d'évaluer *l'acidité totale* de deux façons : 1° par un essai direct, en présence de papier à la phtaléine ; 2° par

un essai indirect, après addition d'un excès connu d'eau de baryte et filtration, méthode qui fournit un virage très net avec la phtaléine. Les deux résultats sont simplement exprimés en cmc. de liqueur normale employée pour la neutralisation (*Tribune médicale*, décembre 1904 et janvier 1905). L'*indice d'acidité*, ainsi déterminé en dehors de toute hypothèse sur la nature réelle des éléments dosés, suffit aux besoins de la clinique.

Pour ce qui concerne *l'estimation des déchets urinaires*, élément des plus importants au point de vue clinique, tout essai direct étant impossible, force est de recourir à des voies détournées. La différence entre les matières organiques totales et la somme (urée + acide urique) ou (urée + composés xantho-uriques) fournit une première indication. D'autres sont également données par les déterminations de l'azote complémentaire et du soufre complémentaire qui fournissent une évaluation de certains déchets. Nous avons cru devoir insister à plusieurs reprises sur l'importance que présente dans ce même ordre d'idées la détermination du *pouvoir réducteur des urines* vis-à-vis de certains réactifs, permanganate, brome, etc.

Cette évaluation et les déductions qui en découlent ont été dévéloppées par nous dans plusieurs notes et communications (*Tribune médicale*, 1897-1900. — *Société de Biologie*, mars 1900. — *Congrès de chimie appliquée*, Paris, 1900, Rome 1906, voir *Séméiologie*.)

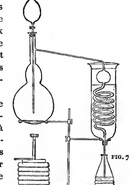
#### 4. — Détermination spéciale de quelques éléments

Avant d'énumérer les procédés auxquels nous avons fait subir des modifications, nous nous permettrons d'insister à nouveau sur le parti que l'urinologiste peut tirer de *la centrifugation*, comme méthode générale d'analyse qualitative et quantitative, soit pour séparer le précipité provoqué par une défécation et examiner ensuite la liqueur, soit au contraire pour recueillir rapidement et peser le précipité qui doit donner le pourcentage de tel ou tel élément constituant (*acide urique, albumine, chlorure d'argent, sulfate de baryte*). Cette méthode introduit une telle simplification qu'elle s'impose pour les déterminations cliniques (*Bulletin de la Société chimique*, 1899, t. 21. — *Tribune médicale*, 1899. — *Congrès de chimie appliquée*, Paris, 1900.)

### Azote urinaire

Le dosage d'azote le plus important et le seul sur lequel il y ait accord quant aux modes d'évaluation ou d'interprétation, à quelques détails de technique près, est le dosage de *l'azote total.* Nous avons donné la description d'un appareil qui présente de nombreux avantages sur les dispositifs employés jusqu'à ce jour. Avec cet appareil, toute perte est matériellement impossible : la condensation des produits dégagés étant assurée de la façon la plus complète.

Nous terminons le dosage par un traitement à l'hypobromite dans le dispositif qui sert au dosage de l'urée. De cette façon, les deux dosages qui doivent servir de base à la détermination du coefficient azoturique sont obtenus dans des conditions expérimentales rigoureusement comparables.


FIG. 7

Pour ce qui concerne ce que l'on doit entendre par *azote uréique,* nous nous sommes élevé à plusieurs reprises contre l'introduction en clinique de procédés ayant la prétention de déterminer l'urée à l'exclusion de tout autre corps azoté (uréides, bases diverses et ammoniaque). Ces procédés conviennent seulement aux recherches de physiologie pure. Pour les essais cliniques, le simple dosage à l'hypobromite considéré comme mode de détermination de *l'indice urinaire uréohypobromique* (que l'on pourrait appeler *indice de Yvon*) suffit à tous les besoins, si l'on a soin de calculer le résultat en urée d'après la détermination comparative faite dans les mêmes conditions de dilution, de température et de pression sur un échantillon d'urée pure (et si l'on dose séparément l'azote ammoniacal).

Nous conseillons de faire usage d'un uréomètre dont les parties essentielles peuvent être immergées dans l'eau au cours de l'opération, afin d'éviter les écarts de lecture produits par la dilatation des gaz sous l'influence de la température.

Nous recommandons également l'emploi d'une *liqueur hypobromique préparée extemporanément* en additionnant l'eau de Javel concentrée (à 30 volumes : 50 cc.) d'une certaine quantité de bromure alcalin (2 gr. K Br). Le réactif préparé au moment même du besoin, sans manipulation du brome, donne des résultats rigoureusement comparables entre eux (*Trib. méd.*, 5 janvier 1898. D'ailleurs, tout autre réactif peut être employé sans inconvénients si l'on a soin de le faire agir sur une urine convenablement diluée, et surtout si l'on effectue dans des conditions rigoureusement comparables l'essai sur l'urée pure qui doit être la base des calculs.

Nous avons montré qu'il était bon de substituer aux tables ordinairement employées l'emploi des graphiques ; le même coefficient ne pouvant convenir à toutes les dilutions (*Journ. de pharmacie*, oct. 1902). Deux dosages d'urée pure de concentrations différentes fournissent les bases de ce graphique.

*Le coefficient azoturique* se déterminera simplement en établissant le rapport des volumes d'azote dégagés au cours des deux dosages d'azote total et d'urée exécutés dans les conditions que nous avons précisées et qui conviennent seules aux essais cliniques. (*Société de Biologie*, mars 1900. — *Congrès de chimie appliquée*, Paris, 1900 et Rome, 1906. — *Tribune médicale*, janv., mars et mai 1898-1899, p. 327 et 348 ; 1904).

### Sucres et hydrate de carbone urinaires, pentosurie, glycuronurie, inosurie

Dans une première publication (*Trib. méd.*, 1889, p. 200) nous avons passé en revue les réactifs proposés pour la recherche et le dosage du sucre urinaire et nous avons recommandé l'emploi d'un réactif préparé extemporanément en dissolvant au moment du besoin, dans la lessive de soude, une poudre cuprotartrique. Nous avons depuis insisté à plusieurs reprises sur la recherche des sucres urinaires et sur l'interprétation qu'il convenait de donner aux réductions anormales qui peuvent indiquer aussi bien la présence d'une trace de sucre que la présence d'acide glycuronique, d'un pentose ou de tout autre corps susceptible de réduire la liqueur de Fehling : les bases créatiniques urinaires modifiant dans un même sens la réduction de la liqueur de Fehling, quel que soit le réducteur qui intervienne.

Nous avons montré que cette réduction anormale se rencontrait fréquemment dans les diabètes intermittents des arthritiques dont ils soulignent les phases de transition (*Journal de pharmacie et de chimie*, 1904. — *Répert. pharmac.*, 1904. — *Tribune médicale*, 1904 et 1905).

C'est d'ailleurs au cours de ces phases de transition que se rencontre fréquemment *l'inosurie* dont nous avons fait une étude spéciale (*Société de Biologie, Congrès de chimie appliquée* et *Journal de pharmacie et de chimie*, 1906) (voir au titre 1er de cet exposé « Inosite »).

Nous avons annoncé que le sous-acétate de plomb employé pour déféquer une urine pouvait masquer complètement le pouvoir rotatoire d'une urine contenant du lactose, et même intervertir le sens de la rotation (*Tribune médicale*, 1897).

## Soufre urinaire, sulfoconjugués

Dans une étude faite sous l'inspiration du Dr Mathieu, nous avons contrôlé les méthodes de Baumann et de Salkowsky pour l'évaluation des différentes variétés de soufre urinaire. Nous avons montré que les méthodes employées par ces auteurs étaient en défaut, et qu'il convenait de se borner, dans les essais cliniques, à déterminer d'une part le *soufre des sulfates* (S S), d'autre part le *soufre total* (S T), en appelant simplement *soufre complémentaire* (S C) la différence entre (S T) et (S S). Nous rappellerons que le soufre des sulfates se dose rapidement par centrifugation, et que le soufre total peut être déterminé par les méthodes de destruction des matières organiques que nous avons indiquées à cet effet (acide nitrique et nitrates d'argent ou de cuivre ou méthode au nitrate de chaux (*Tribune médicale*, 1895, p. 336).

## Bile (matières colorantes et acides biliaires).

Malgré les nombreuses publications faites sur ce sujet, la recherche de la bile est une opération extrêmement délicate quand l'urine contient un excès de matières colorantes étrangères à la bile elle-même. En pareil cas, l'épuisement par perforation que nous avons préconisé pour ce genre de recherches rend de réels services, qu'il s'agisse d'isoler les matières colorantes biliaires ou même de

caractériser les acides biliaires. Nous avons démontré que ces derniers acides pouvaient être enlevés par un épuisement méthodique au moyen de l'éther ou du chloroforme, opération qui se fait automatiquement en quelque sorte dans les dispositifs à perforation (*Société de Biologie*, oct. 1901).

## Chlore urinaire

Nous avons conseillé de doser le chlore urinaire par la méthode volumétrique, après destruction de matières organiques au moyen du nitrate de chaux (*Journal de pharmacie et chimie*, 15 mai 1894). Pour le dosage pondéral, nous avons indiqué le dosage par centrifugation avec lavage, dessiccation et pesée dans le tube même où s'effectue la précipitation (*Tribune méd.*, avril 1899. — *Société chimique*, t. 21, 1899).

Dans deux communications (*Journal de pharmacie et chimie*, 1894. — *Société de Biologie*, déc. 1901) nous avons contesté l'existence du *chlore organique urinaire*, résultat qui a été contrôlé depuis par MM. J. Ville et Moitessier, Lambert, Petit et Terrat, etc.

## Recherche du plomb et du mercure dans l'urine

Le mercure et le plomb peuvent être facilement décelés dans l'urine (quand ils n'y existent pas à l'état de combinaison organo-métallique) par la méthode que nous avons indiquée et qui dispense de toute destruction préalable des matières organiques. Il suffit en effet d'additionner l'urine d'une petite quantité de sulfate de cuivre (25 cg. par exemple) et de faire passer un courant d'hydrogène sulfuré : Le précipité de sulfure de cuivre recueilli par décantation et centrifugation contient la totalité du plomb ou du mercure. Rien n'est plus facile que de séparer ensuite, électrolytiquement, le plomb et le mercure du métal qui les a entraînés (*Journal de pharmacie et chimie*, oct. 1902). Les composés organo-métalliques, lorsqu'ils existent, peuvent être détruits par le chlore, par le brome, ou par l'acide nitrique.

Imp. Bonvalot-Jouve, 15, rue Racine, Paris.